

Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde

JÚLIA RODRIGUES SILVA

**IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PASSIVA PRECOCE COM
CICLOERGÔMETRO NA INTERAÇÃO PACIENTE-VENTILADOR**

JUIZ DE FORA
2019

JÚLIA RODRIGUES SILVA

**IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PASSIVA PRECOCE COM
CICLOERGÔMETRO NA INTERAÇÃO PACIENTE-VENTILADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Saúde Brasileira.

Orientador: Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro

**Juiz de Fora
2019**

JÚLIA RODRIGUES SILVA

**IMPACTO DA MOBILIZAÇÃO PASSIVA PRECOCE COM
CICLOERGÔMETRO NA INTERAÇÃO PACIENTE-VENTILADOR**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde – área de concentração em Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito para obtenção do título de Mestre em Saúde.

Aprovado em 06 de dezembro de 2019.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Bruno do Valle Pinheiro - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Maycon de Moura Reboredo
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Bruno Curty Bergamini
Hospital Militar do Exército de Juiz de Fora

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, que está sempre presente em minha vida, iluminando meus caminhos.

Aos meus pais, por me motivar através de exemplo a buscar sempre evolução e crescimento. Estarão sempre comigo, em meu coração e atitudes. Obrigada por todo amor dedicado a mim. A minha irmã que está sempre ao meu lado, me motivando e me apoiando. Obrigada por sempre acreditar em mim. Você é minha melhor amiga.

Agradeço a minha família, muitas vezes vocês precisaram compreender a minha ausência e ainda sim estiveram ao meu lado. Obrigada por todo amor.

Ao meu esposo, Douglas, meu companheiro, meu grande incentivador. Obrigada por estar sempre disponível para me dar amor e carinho, por me ouvir, por caminhar ao meu lado. Agradeço pela oportunidade de evoluirmos juntos.

Ao meu orientador, Prof. Bruno do Valle Pinheiro, por toda a paciência e confiança. Obrigada por esta oportunidade de desenvolvimento profissional e pessoal, está sendo uma realização para mim. Você é meu exemplo de competência e profissionalismo.

Ao Prof. Maycon de Moura Reboredo, obrigada pela disponibilidade em me ensinar, colaborou muito para meu desenvolvimento. Você foi essencial.

Às minhas queridas amigas, o incentivo de vocês me faz muito feliz. Todos os momentos que estivemos juntas recarregaram minhas energias. Amo vocês. Em especial a minha amiga Márcia, você me fez acreditar que nossas dificuldades podem ser ultrapassadas se acreditarmos em nosso potencial acima de tudo.

Aos colegas de profissão Cristiane, Rodrigo e Raquel, por todo o auxílio.

A todos os meus colegas de trabalho que em vários momentos puderam me estimular e me ajudar a cumprir com a minha rotina. Obrigada de coração.

A todos os meus colegas de núcleo de estudos da Pneumologia da UFJF, vocês fazem parte do meu processo de desenvolvimento.

RESUMO

OBJETIVOS: A mobilização precoce tem sido preconizada para pacientes críticos, mas seu impacto na interação paciente-ventilador ainda foi pouco estudada. Portanto, o presente estudo avaliou a ocorrência de assincronia paciente-ventilador durante exercício passivo em pacientes sob ventilação mecânica.

MÉTODOS: Este estudo incluiu 21 pacientes ($56,8 \pm 16,1$ anos, 71,4% do sexo masculino) que estavam sob ventilação mecânica por menos de 72 horas e profundamente sedados (RASS -5 [-2]). Os sujeitos foram submetidos a uma sessão de exercício passivo com um cicloergômetro por 20 minutos. A ocorrência de assincronia foi monitorada pela análise das curvas de fluxo e pressão das vias aéreas, registradas em períodos de cinco minutos: linha de base (antes do exercício), exercício (nos últimos 5 minutos de exercício) e recuperação (10 minutos após o exercício). Os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios também foram registrados nesses períodos e a análise dos gases no sangue arterial foi realizada nos períodos basal e de recuperação.

RESULTADOS: O índice de assincronia aumentou durante o exercício (32,1 [29,0]%) em comparação com o valor de repouso (6,6 [6,5]%), retornando aos níveis iniciais durante o período de recuperação (2,7 [12,2]%). Os tipos mais frequentes de assincronia foram o disparo ineficaz e o fluxo insuficiente. Também foi observado aumento na frequência respiratória durante o exercício em comparação com o repouso e a recuperação (20,0 [6,5] vs. 18,0 [4,5] e 18,0 [5,0] min, respectivamente), resultando em uma hipocapnia leve ($36,4 \pm 7,5$ vs. $33,5 \pm 6,9$ mmHg) e um ligeiro aumento no pH ($7,36 \pm 0,06$ vs. $7,41 \pm 0,07$). Não houve alterações significativas nas variáveis hemodinâmicas.

CONCLUSÃO: O exercício passivo precoce com cicloergômetro em pacientes sedados pode piorar a assincronia entre o paciente-ventilador, aumentando a ocorrência de assincronia. Ajustes nos parâmetros ventilatórios podem ser necessários em indivíduos durante o exercício.

Palavras-chave: ventilação mecânica; mobilização precoce; reabilitação, assincronia paciente-ventilador; respiração, monitorização hemodinâmica.

ABSTRACT

BACKGROUND: Early exercise has been recommended in critically ill subjects, but its impact on patient-ventilator interaction is still unclear. So, the aim of this study was to evaluate the occurrence of patient-ventilator asynchrony during passive exercise in subjects mechanically ventilated.

METHODS: This study included 21 patients (56.8 ± 16.1 years, 71.4% male) who were under mechanical ventilation for less than 72 hours, and deeply sedated (RASS -5 [-2]). Patients were submitted to one session of passive exercise with a cycle ergometer for 20 minutes. The occurrence of asynchrony was monitored by the analysis of flow and airway pressure curves, registered during five-minute periods: baseline (before exercise), exercise (during the last 5 minutes of exercise), and recovery (10 minutes after exercise). Hemodynamic and respiratory parameters were registered in these periods as well, and arterial blood gas analysis was performed at baseline and recovery periods.

RESULTS: The asynchrony index increased during exercise (32.1 [29.0]%) compared to baseline (6.6 [6.5]%), returning to the initial levels during the recovery period (2.7 [12.2]%). The most frequent types of asynchrony were ineffective triggering and insufficient flow. It was also observed an increase in the respiratory rate during exercise compared to baseline and recovery (20.0 [6.5] vs. 18.0 [4.5] and 18.0 [5.0] min, respectively), resulting in a mild hypocapnia (36.4 ± 7.5 vs. 33.5 ± 6.9 mmHg), and a slight increase in the pH (7.36 ± 0.06 vs. 7.41 ± 0.07). There were no significant changes in the hemodynamic variables.

CONCLUSION: Early passive exercise with cycle ergometer exercise in sedated patients can worsen patient-ventilator asynchrony, increasing the occurrence of

asynchrony. Adjustments in the ventilator parameters may be necessary in patients during exercise.

Key-words: mechanical ventilation, early mobilization, exercise therapy, patient-ventilator asynchrony, respiration, hemodynamic monitoring.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CK	Creatino-quinase
ENMG	Eletroneuromiografia
FC	Frequencia cardíaca
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
FMA-UTI	Fraqueza muscular adquirida em unidade de terapia intensiva
FMD	Fraqueza muscular diafragmática
FR	Frequencia respiratória
HCO ₃	Bicarbonato
IA	Índice de assincronia
MDC	Miopatia por doença crítica
MRC	<i>Medical Research Council</i>
NMDC	Neuromiopia por d oença crítica
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAMC	Potencial de ação motor composto
PANS	Potencial de potencial de ação do nervo sensorial
PAS	Pressão arterial sistólica
PaO ₂	Pressão arterial parcial de O ₂
PaCO ₂	Pressão parcial de CO ₂
PDC	Polineuropatia por doença crítica
PEEP	Pressão positiva expiratória final
pH	Potencial hidrogeniônico

RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
SAPS-III	Simplified Acute Physiology Score III
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
UTI	Unidade de terapia intensiva
VC	Volume corrente
VM	Ventilação Mecânica

Sumário

1.	INTRODUÇÃO.....	13
2.	REVISÃO DA LITERATURA	15
2.1	FRAQUEZA MUSCULAR ADQUIRIDA EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA.....	15
2.1.1	Definições	15
2.1.2	Epidemiologia	17
2.1.3	Diagnóstico	21
2.1.4	Fisiopatologia e fatores de risco	26
2.2	MOBILIZAÇÃO PRECOCE	29
2.3	SEGURANÇA	34
2.4	ASSINCRONIA	37
3.	JUSTIFICATIVA	42
4.	OBJETIVOS	43
4.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	43
4.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	43
5.	MÉTODOS	44
5.1	TIPO E LOCAL DO ESTUDO	44
5.2	PACIENTES	44
5.3	PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS	45
5.4	DESFECHOS	47
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
6.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	49

7.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	51
8.	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
	APÊNDICES	66
	ANEXOS	95

1. INTRODUÇÃO

Com os avanços obtidos na condução dos pacientes criticamente enfermos, sobretudo em relação à ventilação mecânica (VM), a sobrevivência dos mesmos vem aumentando ao longo dos anos. Paradoxalmente, muitos destes pacientes têm internações prolongadas e passam a apresentar complicações decorrentes não só das próprias doenças, mas também dos tratamentos instituídos (1–3). Entre estas complicações encontra-se a fraqueza muscular adquirida na unidade de terapia intensiva (FMA-UTI), na verdade um quadro sindrômico causado por diferentes mecanismos fisiopatológicos, muitas vezes coexistentes, que podem ser precipitados pelas próprias condições que levaram os pacientes à unidade de terapia intensiva (UTI), comorbidades, drogas empregadas no tratamento e a maior ou menor grau, é inerente a estas internações (4).

A FMA-UTI tem impacto negativo na mortalidade (5), permanência em VM (6), prolongamento e falha no desmame ventilatório (7,8), aumento do tempo de permanência em UTI e hospitalar (9,10).

A inatividade é um componente na fisiopatologia da FMA-UTI, podendo desencadear efeitos deletérios sobre vários sistemas no organismo, principalmente musculoesquelético e cardiovascular, resultando em limitações funcionais (11). A mobilização precoce é um recurso para manutenção ou restauração da força e da função musculoesquelética mesmo em pacientes criticamente enfermos (12). Entretanto, é necessário que a mobilização seja realizada com segurança, sobretudo nas fases iniciais da VM, quando os pacientes, habitualmente, encontram-se ainda instáveis. Nesse sentido, ainda são necessários estudos que comprovem a segurança da mobilização passiva com o cicloergômetro de MMIIIs em pacientes

sedados e nos primeiros dias de VM. Outro ponto ainda não estudado é o impacto desses exercícios na interação paciente-ventilador, ou seja, na ocorrência de assincronias, cujas presenças comprometem o prognóstico dos indivíduos em VM.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. FRAQUEZA MUSCULAR ADQUIRIDA NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

2.1.1. Definições

Apesar do aumento da sobrevida dos pacientes criticamente enfermos, muitos destes têm internações prolongadas e passam a apresentar complicações decorrentes não só das próprias doenças, mas também dos tratamentos instituídos (1–3). Entre estas complicações destaca-se a FMA-UTI.

Ainda em 1915, Osler e colaboradores citaram as disfunções neuromusculares periféricas como uma possível complicação em pacientes com sepse (13). Anos depois, esse mesmo grupo também relatou tais disfunções em pacientes comatosos (14). Bolton e colaboradores reportaram os casos de cinco pacientes com diagnóstico de sepse, disfunção múltipla de órgãos e insuficiência respiratória que desenvolveram uma polineuropatia incomum dentro do primeiro mês de admissão na UTI, de etiologia incerta, a qual denominaram polineuropatia da doença crítica (15). Já nessa época, esse quadro foi associado a piores desfechos clínicos, sobretudo a uma maior dificuldade no desmame ventilatório (15–18). A primeira associação entre essas manifestações neuromusculares e possíveis fatores clínicos foi com os bloqueadores neuromusculares não-despolarizante. Pacientes que recebiam essas medicações apresentaram maiores riscos de desenvolver fraqueza e recuperação funcional mais lenta (19–25).

A partir dos achados clínicos, estudos eletrofisiológicos e histológicos foram conduzidos e confirmaram a presença de alterações em pacientes que apresentavam essas manifestações durante internações em UTI (26–28). Esses estudos evidenciaram, como principais achados, anormalidades no potencial de

ação, ocasionadas por lesão nervosa ou muscular ou de uma combinação de ambas. Entretanto, além da fraqueza muscular, os pacientes críticos também apresentam comprometimento sensitivo e autonômico, caracterizando uma neuropatia periférica axonal sensitivo-motora (7,29).

Em 1998, Lacomis e colaboradores propuseram o termo genérico “miopatia da doença crítica” para descrever estas alterações neurofisiológicas e musculares (Lacomis, 1998). Outros autores denominaram esta condição como “polineuropatia por doença crítica (PDC)” (9,26,27,30–35). A PDC é caracterizada por uma polineuropatia axonal sensitivo-motora simétrica distal, comprometendo a inervação tanto dos músculos periféricos, quanto dos respiratórios, os nervos sensoriais e autonômicos (36–38). Em estudo eletrofisiológico foram observadas respostas motoras e sensoriais atípicas com redução do potencial de ação motor composto (PAMC) e redução nas amplitudes do potencial de ação do nervo sensorial (PANS). Alterações histológicas não são apresentadas no início do curso da doença (37).

Na miopatia por doença crítica (MDC), entretanto, a função sensorial fica preservada, a diferenciando da PDC. No estudo eletrofisiológico também se observam amplitudes reduzidas de PAMC, porém, diferentemente da PDC, há preservação de respostas sensoriais. O estudo histológico reflete perda de miosina e necrose muscular (37). Apesar destas classificações, geralmente, PDC e a MDC ocorrem simultaneamente, se sobrepondo (39). Nessa situação de sobreposição, utiliza-se o termo neuromiopia por doença crítica (NMDC) (30,40).

Atualmente, na tentativa de se uniformizar a terminologia empregada, tem-se utilizado a expressão “fraqueza muscular adquirida na UTI” (FMA-UTI) para definir uma síndrome de disfunção neuromuscular, clinicamente detectável, caracterizada por uma alteração simétrica na força muscular dos membros superiores e inferiores,

incluindo a fraqueza muscular respiratória. Esta definição é utilizada em pacientes criticamente doentes com a presença das alterações descritas, na ausência de outros fatores etiológicos, além da doença crítica subjacente e o tratamento empregado (40). Sob o termo FMA-UTI tem-se englobadas, então, a polineuropatia e a miopatia. Dentro da FMA-UTI está a fraqueza muscular diafragmática (FMD), potencializada pela exposição ao suporte ventilatório, sobretudo nos modos controlados (41–44). A FMD está duas vezes mais presente em pacientes criticamente enfermos do que a fraqueza muscular periférica, sendo determinante para o tempo de desmame ventilatório e mortalidade na UTI (41,45,46). A FMD bem como a FMA-UTI nem sempre são fáceis de serem identificadas considerando que, frequentemente, os pacientes críticos estarão sob sedação e sem contração muscular voluntária. Sendo assim, existe grande variação dos dados epidemiológicos nos estudos.

2.1.2. Epidemiologia

Acredita-se que a FMA-UTI ocorra, em 30% a 50% dos pacientes críticos, mas estes números podem ser ainda maiores (47). As variações encontradas nas taxas de incidência decorrem dos critérios diagnósticos empregados, do momento da avaliação e da população estudada, com suas diferenças em relação a diagnósticos, duração de internação e tratamentos empregados. Por exemplo, De Jonghe e colaboradores, em uma coorte prospectiva multicêntrica encontraram uma frequência de 25,3% (31). Por outro lado, a frequência pode chegar a 58% entre pacientes em VM por mais de quatro dias (10), aumentando para até 77% após sete dias (48,49). Estudos sugerem que a FMA-UTI pode se desenvolver em até 60% dos pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (50), 70% entre

os com sepse (38) e 100% entre aqueles pacientes com falência de múltiplos órgãos (51).

Além de comum, a FMA-UTI tem impacto negativo importante entre os pacientes acometidos, estando inclusive associada a maior mortalidade. Pacientes com mais de oito dias de internação em UTI com FMA-UTI, em comparação com aqueles que não apresentavam esta complicação, tiveram menor sobrevida na UTI (HR de 0,698, com IC-95% entre 0,553-0,861, $p = 0,008$). Além disso, aqueles que se mantinham com fraqueza no momento da alta da UTI apresentaram mortalidade 13% maior ao final de um ano ($p < 0,001$) (5). Estes resultados vão ao encontro de outros estudos observacionais, que encontraram maior mortalidade entre os pacientes com FMA-UTI (10,52). No estudo de Leijten e colaboradores, por exemplo, ao avaliarem eletromiografias de 50 pacientes em VM por mais de sete dias, identificaram FMA-UTI em 29, estes apresentaram maiores taxas de mortalidade na UTI, comparados aos pacientes sem FMA-UTI (48,3% vs. 19,1%, $p = 0,03$) (53). Também avaliando pacientes com mais de sete dias de VM, Sharshar e colaboradores concluíram, que a presença de FMA-UTI detectada clinicamente, por evidências eletrofisiológicas, associou-se de forma independente a maior risco de mortalidade hospitalar (OR de 2,02, com IC-95% entre 1,03-8,03, $p = 0,048$) (54). Já Ali e colaboradores avaliaram pacientes em VM por mais de cinco dias e identificaram também que a FMA-UTI associou-se de forma independente a maior risco de mortalidade hospitalar (OR de 7,8, com IC-95% entre 2,4-25,3, $p = 0,001$) (52). Por fim, em outra coorte de 156 pacientes em VM, na qual 80 foram diagnosticados com FMA-UTI com base em critérios clínicos, os autores também observaram não só maior mortalidade hospitalar (22% vs. 5%, $p = 0,01$), mas

também no intervalo de seis meses de acompanhamento (46% vs. 15%, $p < 0,01$) (55).

Embora a correlação entre FMA-UTI e mortalidade possa indicar que ela seja apenas um marcador de maior gravidade entre os pacientes críticos, existe a possibilidade de uma interferência negativa nesta população. Dentro do quadro de FMA-UTI, a musculatura respiratória pode estar envolvida e seu comprometimento pode dificultar o desmame, prolongando a VM e expondo os pacientes aos riscos das complicações associadas ao suporte ventilatório. Por exemplo, Druschky e colaboradores, em estudo observacional prospectivo, incluindo 28 pacientes após 96 horas em VM, dos quais 16 (57%) apresentavam FMA-UTI, observaram que estes permaneceram mais tempo em VM (15 vs. 8 dias, $p = 0,005$). Além disso, eles apresentaram maior tempo em desmame ventilatório (5 vs. 1 dias, $p = 0,002$) e complicações no desmame, sendo caracterizada como retardo de sua progressão por mais de dois dias após a primeira tentativa de desmame (13 vs. 2 dias, $p = 0,02$) (6).

Outros autores, de forma semelhante, demonstraram a associação entre FMA-UTI e dificuldade de desmame da VM. Garnacho-Montero e colaboradores, ao estudarem a presença de FMA-UTI em 73 pacientes com sepse, observaram que aqueles que apresentavam a síndrome permaneceram mais tempo em VM (32,3 vs. 18,5 dias, $p = 0,002$) (9). O mesmo grupo, em 2005, confirmou o impacto negativo da FMA-UTI em pacientes com sepse e falência de múltiplos órgãos. Neste estudo, os pacientes com FMA-UTI (53,1% da amostra) iniciaram o desmame mais tardiamente (16,4 vs. 11,3 dias, $p < 0,05$), permaneceram mais tempo em VM (34 vs. 14 dias, $p < 0,001$), apresentaram maiores taxas de falência no desmame (79% vs. 20%, $p < 0,001$), maior necessidade de reintubação (14% vs. 4%, $p < 0,05$) e de

traqueostomia (21% vs. 4%, $p < 0,05$). Em análise este estudo, a FMA-UTI foi o único fator de risco independente associado à falha no desmame ventilatório (OR de 15,4, IC-95% entre 4,55 - 52,3, $p < 0,001$) (10).

Reafirmando estes achados, em estudo de coorte prospectivo realizado em duas UTIs, foi identificado FMA-UTI em 24 pacientes em VM (25,3%, IC - 95% entre 16,9% - 35,2%), avaliados no sétimo dia após despertar. A duração total média do suporte ventilatório foi maior nos pacientes com FMA-UTI em comparação aos pacientes sem esta síndrome ($34,8 \pm 37,3$ vs. $18,4 \pm 19,6$ dias, $p < 0,001$). Estes pacientes também permaneceram mais tempo em VM ($18,2 \pm 36,3$ vs. $7,6 \pm 19,2$ dias, respectivamente, $p = 0,03$), após despertar (31). O mesmo autor, em estudo posterior, observou que o período em processo de desmame foi significativamente maior nestes pacientes quando comparados aos não portadores de FMA-UTI (mediana de 6 vs. 3 dias, respectivamente, $p = 0,01$), além de ser um preditor independente para prolongamento do desmame. Os pacientes com FMA-UTI apresentaram probabilidade 2,4 vezes maior de permanecer mais tempo em desmame ventilatório (OR de 2,4, IC 95% entre 1,4 - 4,2, $p = 0,001$) (8).

Outro relevante desfecho negativo da FMA-UTI é o maior tempo de permanência em UTI e hospitalar (9,10). Em estudo observacional retrospectivo, os 27(54%) pacientes com SDRA que desenvolveram FMA-UTI, apresentaram maior tempo de permanência em UTI em comparação ao grupo de pacientes sem FMA-UTI (38 vs. 26 dias, $p = 0,001$) (50). Da mesma forma, Ali e colaboradores em estudo de coorte prospectivo multicêntrico observaram maior tempo de permanência em UTI (21 vs. 12 dias, $p < 0,001$) e hospitalar (32 vs. 20 dias, $p < 0,001$) nos paciente em VM (52). Resultados semelhantes foram observados por Morris e colaboradores em estudo de coorte prospectivo (56).

Além desses desfechos, os pacientes com FMA-UTI apresentam pior status funcional, incapacidade persistente nas atividades de vida diária, redução da capacidade de deambular e menor qualidade de vida por até um ano após a alta da UTI (57–60). Apesar de exibirem limitação funcional persistente após a alta da UTI por até um ano (62–67), sobreviventes de doença crítica queixam-se de fraqueza por meses a anos após a alta hospitalar (61). Como a capacidade de deambulação também fica limitada, a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos permaneceu abaixo do previsto durante os 12 meses de *follow-up* (57,68).

Impactos psicológicos, cognitivos e socioeconômicos também são descritos em pacientes com FMA-UTI, como ocorrência de ansiedade e/ou depressão, redução de diferentes aspectos da qualidade de vida relacionada à saúde, incapacidade para realização de atividades de vida diária e sobrecarga econômica (69–73).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico clínico da FMA-UTI baseia-se na identificação de fraqueza generalizada e exclusão de causas extrínsecas à doença crítica. Nesse contexto, a avaliação do paciente deve considerar a história patológica pregressa, a análise do curso temporal dos sintomas neuromusculares e a busca de fatores associados à FMA-UTI como sepse, falência múltipla de órgãos, ventilação mecânica, hiperglicemia, exposição a glicocorticoides e bloqueadores neuromusculares. O diagnóstico diferencial deve ser feito excluindo doenças neuromiopáticas crônicas, distúrbios neurológicos primários de apresentação aguda, doenças do tronco encefálico e medula espinhal (74). O exame neurológico deve ser atentamente realizado nesta população, incluindo a avaliação do nível de consciência e cognição,

integridade dos nervos cranianos, reflexos tendinosos profundos e coordenação. Enfoque também deve ser dado à avaliação da função motora, sensorial, massa e volume muscular (40). Entretanto, um fator limitante para avaliação clínica confiável em ambiente de cuidados intensivos é a alteração do nível de consciência, seja pela administração de sedativos e analgésicos, ou mesmo pelo quadro clínico, o que pode ocasionar um diagnóstico tardio (75,76).

Diante das dificuldades do diagnóstico clínico, tornam-se importantes exames complementares para a definição diagnóstica, entre eles a eletroneuromiografia (ENMG) e estudos de condução nervosa, por alguns considerados os exames definidores mais importantes, além de poderem excluir ou confirmar outros diagnósticos (77). Como exemplo da importância desses exames, De Jonghe e colaboradores submeteram 95 pacientes em VM a estudo eletrofisiológico, destes 25,3% apresentaram fraqueza muscular. Eles observaram entre os pacientes com fraqueza muscular redução de PAMC e PANS, caracterizando neuropatia periférica axonal sensitivo-motora. Realizaram ainda neste estudo a análise histológica que mostrou associação entre a fraqueza muscular e atrofia de fibras do tipo II com miosinólise e necrose, compatível com miopatia primária e atrofia muscular neurogênica (7).

Em um estudo de coorte incluindo 48 pacientes sépticos internados em UTI, Khan e colaboradores correlacionaram achados eletrofisiológicos com a ocorrência de FMA-UTI. Alterações na condução nervosa foram identificadas em 63% dos pacientes, na maioria das vezes (71%) alterações motoras e sensitivas. Uma semana após a avaliação, 64% os pacientes com distúrbios de condução desenvolveram FMA-UTI clinicamente manifesta, versus 17% dos pacientes que não apresentavam alteração no estudo de condução nervosa ($p < 0,01$) (78). Resultados

semelhantes foram encontrados por outros autores, alguns sugerindo que redução do PAMC abaixo de dois desvios-padrão em relação ao valor normal pode ser indicativo precoce da ocorrência de FMA-UTI (30,51,79,80).

Como alternativa à ENMG, o estudo de condução nervosa do nervo fibular tem sido considerado um teste rápido, seguro e mais fácil de ser realizado para o diagnóstico de FMA-UTI (39). Para isto, o PAMC é mensurado pela estimulação nervosa do nervo fibular, adaptando dois eletrodos de superfície, um no ventre do músculo extensor curto dos dedos e o outro no tendão distal do músculo. Um estudo de coorte multicêntrica comparou a eletromiografia e estudo de condução nervosa do nervo fibular, sendo este último 100% sensível (IC 95%, 96,1% - 100%) para o diagnóstico de polineuropatia e miopatia, com uma especificidade de 85,2% (IC 95%, 66,3% - 95,8%) (81). Resultados similares foram encontrados em estudo de condução nervosa do nervo fibular e sural com sensibilidade de 100% para neuromiopia, porém com uma especificidade de 67% (80).

Além do estudo de condução nervosa, a biópsia muscular pode ser utilizada na avaliação da FMA-UTI. Em estudo prospectivo, controlado e randomizado, foram analisadas 208 biópsias de músculo esquelético entre pacientes com doença crítica e controle. Neste, os pacientes em cuidados intensivos portadores de doença crítica apresentaram redução na síntese protéica e atividade proteolítica aumentada, além de alterações morfológicas, como redução na proporção de miofibras, presença de adipócitos, fibrose, sinais de necrose e inflamação (82). A biópsia muscular é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de miopatia por doença crítica, porém tem limitada aplicação por ser um procedimento invasivo (83), por este fato, a redução da relação miosina/actina pode ser utilizada para o diagnóstico rápido de miopatia no doente crítico (84).

Apesar dos testes eletrofisiológicos e a biópsia muscular serem preconizados para o diagnóstico de MDC (37,85), suas disponibilidades no dia-a-dia são limitadas. A EMG requer equipe especializada, equipamento, tempo, além de ser limitada por condições dos pacientes, como edema. A realização de biópsia muscular, critério para diferenciação de MDC e PDC, pode não ser viável pela presença de coagulopatia, custo, necessidade de profissional treinado e até mesmo por recusa do paciente (77). Essas limitações têm levado à busca por alternativas diagnósticas.

Por representar uma técnica mais rápida e simples, a ultrassonografia muscular está sendo cada vez mais utilizada para identificação do comprometimento muscular entre pacientes críticos (86). A ultrassonografia do nervo periférico complementa o estudo neurofisiológico na investigação diagnóstica da neuropatia periférica (87) e alterações neuromusculares (88). Corroborando com esta ideia, um estudo realizado com pacientes com insuficiência respiratória mostrou redução média de 10% na área de secção transversal do músculo reto femoral durante a primeira semana (89). Outros estudos mostraram redução na espessura muscular (90–96) ou área de secção transversal do nervo (89,91,94–96) e aumento na intensidade do eco (93,94,97) em populações gerais de UTI, não discriminando os pacientes com FMA-UTI até este momento. Posteriormente, Kelmenson e colaboradores observaram que a ultrassonografia neuromuscular, realizada ao despertar, não pode discriminar pacientes com FMA-UTI (98). Entretanto, novos estudos são necessários para melhor validação da técnica de ultrassonografia na avaliação destes pacientes. Investigações complementares indiretas também têm sido tentadas, mas com resultados não muito promissores. Por exemplo, a medição sérica da creatino-quinase (CK), um marcador de necrose muscular foi tentada, mas

os resultados não foram consistentes. Isso porque a necrose muscular pode estar ausente ou ser transitória, portanto não mensurada no momento da realização do exame (77).

Com todas essas limitações dos diferentes testes, a opção para o diagnóstico de FMA-UTI tem recaído para a avaliação clínica, em geral com o emprego da escala de avaliação da força muscular do *Medical Research Council* (MRC), um instrumento padronizado e validado, rápido, sem custos e de simples aplicação. No MRC, avalia-se a força de grupamentos musculares de membros superiores e inferiores, a qual é graduada da seguinte forma: 0 (não se observa sinais de contração muscular), 1 (contração visível, sem movimento do membro avaliado), 2 (movimenta o membro sem ação da gravidade), 3 (movimenta contra a gravidade), 4 (realiza movimento contra uma resistência), 5 (movimentação normal contra a gravidade e resistência) (99). Considerando a avaliação bilateral de seis grupamentos musculares, a pontuação máxima é de 60 e valores inferiores a 48 diagnosticam a FMA-UTI. Para a realização do MRC o paciente necessita estar desperto e colaborativo, o que é um limitador em pacientes críticos (99). Em uma coorte prospectiva com pacientes em VM, por exemplo, a avaliação clínica sistemática da força muscular avaliada pela escala MRC, foi capaz de detectar a FMA-UTI em 25% (IC de 95%, 16,9% - 35,2%) dos casos, sendo o diagnóstico confirmado por alterações no estudo eletrofisiológico e biopsia muscular (31). Outros autores também relataram correlação entre o MRC e a FMA-UTI, ressaltando a importância do paciente estar desperto no momento da avaliação para que não haja superestimação da fraqueza muscular (52,100).

Alternativamente à avaliação clínica, com o objetivo de se obter um resultado mais objetivo, pode-se avaliar a força muscular com a dinamometria

manual, considerando-se a força de preensão palmar como representativa da força muscular global em pacientes criticamente doentes (52,59). Em indivíduos com FMA-UTI, em VM há no mínimo sete dias, a força de preensão manual teve bom desempenho (sensibilidade de 80,6%, especificidade de 83,2%, valor preditivo negativo de 92,3%, valor preditivo positivo de 63,0%), quando comparado com o diagnóstico de FMA-UTI pelo exame com a escala de força MRC (52).

Tentando racionalizar o emprego das diferentes ferramentas para o diagnóstico da FMA-UTI, Kress e Hall, em um artigo de revisão, propuseram uma interessante sistematização para a avaliação de força muscular de pacientes crítico. Inicialmente, eles devem ser avaliados com a escala MRC e, caso apresentem sinais de FMA-UTI, devem ser reavaliados sistematicamente. Se o quadro de fraqueza persistir, os pacientes devem ser submetidos a estudos eletroneuromiográficos, biopsia muscular ou ambos (29).

2.1.4 Fisiopatologia e fatores de risco

A fisiopatologia da FMA-UTI ainda não está estabelecida, mas certamente é multifatorial, visto que se associa a diferentes condições clínicas frequentes entre pacientes criticamente enfermos. Entre os fatores envolvidos, o comprometimento da microcirculação parece ter papel crucial, levando a lesão neuronal, com degeneração axonal (18). Essa lesão parece ser potencializada pela hiperglicemia, visto que o melhor controle glicêmico está associado com a redução das disfunções nos nervos e músculos (101). Assim, a mobilização precoce tem como potencial promover controle glicêmico com menor utilização de insulina (0,07 unidades/kg/dia vs. 0,2 unidades/kg/dia, $P < 0,001$) (102).

O catabolismo, comum e precoce entre pacientes agudamente enfermos, também parece contribuir para a FMA-UTI. Acredita-se que a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo determinem disfunção mitocondrial, redução de massa muscular, com conseqüente redução da capacidade de contração (9,103,104).

A inatividade muscular, comum em pacientes internados na UTI, em função da gravidade da condição de base ou do emprego de sedativos e bloqueadores neuromusculares, também está envolvida na fisiopatologia da FMA-UTI. Sabe-se que a inatividade estimula a ativação de cadeias enzimáticas que culminam na lise de proteínas nas fibras musculares, sendo este um dos prováveis mecanismos envolvidos na gênese da FMA-UTI (29). Entre os pacientes críticos, um músculo particularmente comprometido pela inatividade é o diafragma, o que pode culminar em sua fraqueza e dificuldade de desmame da VM. Períodos curtos, como 18 horas, de VM controlada são suficientes para gerarem atrofia de fibras musculares do diafragma. Ao mesmo tempo, a fraqueza desse músculo inicia-se precocemente na instituição da VM e progride ao longo do suporte ventilatório (105).

A partir desses conhecimentos de fisiopatologia, alguns fatores de risco para a ocorrência de FMA-UTI são identificáveis. O reconhecimento desses fatores é de suma importância na medida em que alguns podem ser evitados ou modificados, o que pode minimizar a ocorrência da fraqueza. A sepse, outras condições de resposta inflamatória sistêmica e a falência de múltiplos órgãos e sistemas são as condições clínicas que mais se associam à FMA-UTI. Outro fator de risco descrito é a hiperglicemia, sendo que alguns estudos mostram que o melhor controle glicêmico reduz a ocorrência de FMA-UTI (38,106).

Entre as medicações, os bloqueadores neuromusculares e os corticosteroides são os que mais foram investigados em relação à ocorrência de

FMA-UTI. Os primeiros estudos nesse sentido foram publicados entre pacientes em VM por crise de asma, e a associação dos dois associou-se à ocorrência de fraqueza muscular (107,108). Isoladamente, os corticosteroides também foram associados à ocorrência dessa complicação (105,109). Em relação aos bloqueadores neuromusculares, empregados sobretudo nos primeiros dias de VM em pacientes graves, os resultados são controversos. Recentemente, o ROSE trial constatou que a infusão contínua de cisatrcurium por 48 horas em pacientes com SDRA grave não se associa a FMA-UTI diagnosticada pela escala MRC, mas sim a maior limitação física durante a internação na UTI, medida pela escala de mobilidade (110).

Por fim, a inatividade, fator relevante na fisiopatologia da FMA-UTI, constitui-se fator de risco importante e passível de intervenção. O imobilismo no leito pode acarretar efeitos deletérios sobre vários sistemas no organismo, especialmente os sistemas musculoesquelético e cardiovascular, resultando em declínio ou disfunções. Esses dois sistemas são centrais para alcançar e manter a independência funcional, que é um pré-requisito comum para a alta de um serviço de saúde (11).

Sabe-se que a força muscular esquelética decresce de 1% a 1,5% por dia após repouso rigoroso no leito (111,112), sendo que a perda de força é maior durante a primeira semana de imobilização, quando pode diminuir em até 40% (113,114). A força das fibras de contração rápida (tipo II) parece diminuir de forma mais acelerada em comparação com o declínio na força das fibras de contração lenta (tipo I) (115). Por outro lado, programas que estimulem a atividade podem reverter ou preservar a força muscular durante e após a imobilização prolongada

(116,117,126,127,118–125). Alguns dos principais estudos sobre mobilização dos pacientes em UTI serão discutidos a seguir.

2.2. MOBILIZAÇÃO PRECOCE

Estudos clínicos mostraram os benefícios de programas de atividade física em pacientes internados em UTIs, com redução na ocorrência e/ou intensidade na FMA-UTI e com impacto positivo em diferentes desfechos clínicos relevantes. Bailey e colaboradores, por exemplo, incluíram 103 pacientes com insuficiência respiratória e em VM em um protocolo progressivo de atividades, realizadas duas vezes ao dia. Após a admissão, os pacientes levaram, em média, $6,6 \pm 5,5$ dias para sentar à beira do leito, $8,8 \pm 7,6$ dias para sentar fora do leito, $11,3 \pm 10,1$ dias para caminhar e $12,4 \pm 10,7$ dias para caminhar mais de 100 passos. No último dia de internação na UTI, 69,4% dos pacientes deambulavam mais de 100 passos (128).

Um outro estudo de coorte prospectivo com pacientes em VM há quatro dias ou mais, com o objetivo de avaliar o impacto de um programa de atividade física sobre a sedação, ocorrência de delirium, mobilidade funcional e duração da internação. Os autores mostraram que, após a instituição do programa, houve aumento da mobilidade dos pacientes fora do leito (41% vs. 7%, $p = 0,004$), bem como o aumento da proporção de pacientes fazendo reabilitação (93% vs. 59%, $p = 0,004$). Os pacientes receberam menores doses de benzodiazepínicos ou narcóticos, permaneceram mais dias alertas e apresentaram menos delirium. Houve ainda redução no tempo médio de permanência na UTI (4,9 vs. 7,0 dias, $p = 0,02$) e no hospital (14,1 vs. 17,2 dias, $p = 0,03$) (129).

Corroborando ainda com estes resultados, em 2015, Denehy e colaboradores randomizaram pacientes com mais de cinco dias de UTI para um de

dois regimes de mobilização e reabilitação física: cuidados usuais ou cuidados intensivos. Eles observaram que, mesmo após 12 meses, os pacientes em ambos os grupos apresentavam níveis de capacidade física (medida pelo teste de caminhada de seis minutos) inferiores aos esperados. Entretanto, a taxa de recuperação funcional foi superior no grupo submetido ao programa intensivo, grupo em que um maior número de pacientes apresentou melhora no teste de caminhada de seis minutos acima do valor mínimo de significância clínica (130).

Com a comprovação dos benefícios da realização de atividade física em pacientes internados em UTI, estudos controlados e randomizados passaram a ser conduzidos para mostrar o real impacto dessa estratégia sobre diferentes desfechos clínicos relevantes. Além disso, como a atrofia e a consequente fraqueza muscular podem se instalar rapidamente, dentro de 24 a 48 horas após a admissão na UTI, os estudos passaram a avaliar programas iniciados cada vez mais precocemente. Neste contexto, a mobilização precoce é conceituada como a aplicação e intensificação de condutas fisioterapêuticas cinético-funcionais aplicadas aos pacientes críticos na fase aguda da doença, nos primeiros dois a cinco dias da doença crítica. Seu objetivo é manter ou restaurar a força e função musculoesquelética, melhorando os resultados funcionais. A mobilização precoce pode incluir atividades adicionais como cicloergometria. O cicloergômetro é um equipamento que apresenta um mecanismo de rotação automático dos membros, que pode ser utilizado passivamente (sem o trabalho do paciente), ativamente (com o trabalho do paciente) ou resistido (utilizando-se carga), com a possibilidade de ajuste quantidade de trabalho realizado pelo paciente (12,131).

Neste sentido, Morris e colaboradores randomizaram pacientes precocemente, dentro das primeiras 48 horas de VM e das primeiras 72 horas de

internação na UTI para um dos seguintes grupos: mobilização precoce ou cuidados usuais. No grupo de mobilização precoce os pacientes realizavam atividades físicas progressivas, até a transferência independente para fora do leito, sete dias na semana. No grupo de cuidados usuais, realizava-se a mudança de decúbito e a mobilização passiva no leito. Como resultado da maior atividade física realizada no grupo intervenção, os pacientes saíram do leito mais precocemente (5 vs. 11,3 dias, $p < 0,01$) e apresentaram menos dias de internação na UTI (5,5 vs. 6,9 dias, $p = 0,027$) e no hospital (11,2 vs. 14,5 dias, $p = 0,006$) (132).

Alinhado a estes estudos, outro ensaio clínico controlado e randomizado, os autores também incluíram pacientes dentro das primeiras 72 horas de VM e avaliaram como desfecho primário a recuperação do status funcional na alta hospitalar. Enquanto o grupo controle recebia os cuidados padrão da UTI, o grupo intervenção participava de um programa de atividades físicas e ocupacionais progressivas. Esse programa resultou em maior proporção de pacientes com retorno ao estado funcional na alta hospitalar (59% vs. 35%, $p = 0,02$). Observou-se também entre os pacientes que participaram do programa, no momento da alta hospitalar, maior independência funcional medida pelo Índice de Barthel, maior número de atividades de vida diária realizadas de forma independente e maior distância de caminhada não assistida. Entre outros desfechos clínicos relevantes, esses pacientes apresentaram menos *delirium* e menor duração da VM (133).

Uma opção de manutenção da atividade física em pacientes na UTI é a utilização de cicloergômetros, pela possibilidade de realização dos exercícios mesmo em decúbito. Um ensaio clínico prospectivo e randomizado avaliou o impacto da adição de uma sessão diária de 20 minutos de cicloergometria em um programa que já incluía mobilização de membros superiores e inferiores. Os autores

demonstraram, entre os pacientes que se exercitaram com o cicloergômetro, aumento da força de quadríceps na alta da UTI e do hospital, maior distância caminhada em seis minutos na alta hospitalar e melhor qualidade de vida relacionada à saúde (134). A atividade no cicloergômetro pode inclusive ser implementada de forma totalmente passiva, com pacientes que se encontram completamente sedados, o que pode ocorrer em fases bem precoces da VM. Isso foi demonstrado por Pires-Neto e colaboradores, em 19 pacientes submetidos de forma segura a esse treinamento dentro das primeiras 72 horas de VM (135).

Alguns autores sugerem que os benefícios da atividade física implementados precocemente na UTI podem se estender por longos períodos, inclusive após a alta hospitalar. Um fator que pode estar associado de forma independente à re-hospitalização (47%) e óbito (17%) em um ano é a falta de atividade precoce durante a internação (136). Hodgson e colaboradores também avaliaram o impacto da mobilização precoce durante a internação da UTI sobre a mortalidade no longo prazo. A mobilização precoce ocorreu em 36,5% dos pacientes e associou-se a maior força muscular no momento da alta da UTI, bem como a melhor sobrevida (18,8%) e em 90 dias 26,6% (137).

Apesar dos benefícios comprovados da mobilização precoce sobre diversos desfechos clínicos importantes, sua adesão na prática diária nas UTIs ainda é limitada, sobretudo entre os pacientes em VM e para atividades fora do leito. Em estudo de corte transversal conduzido em um dia em 116 UTIs da Alemanha, no qual dados de 785 pacientes foram obtidos, os autores observaram que apenas 24% deles foram retirados do leito. Essa proporção foi ainda menor, 8%, quando se considerou apenas os pacientes intubados (138).

Um fator limitante para a mobilização pode ser o suporte ventilatório. Em um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos, os pacientes em VM foram mobilizados menos frequentemente do que os que estavam em ventilação espontânea (26% vs. 48%, $p < 0,001$), tiveram também menos atividades fora do leito (16% vs. 56%, $p < 0,001$) (137). Em contraste, na Austrália e Nova Zelândia, grande parte dos pacientes fizeram atividades fora do leito, 37% em sedestação e 18% eram colocados de pé e/ou auxiliados a andar (139).

No Brasil em estudo multicêntrico, apenas 10% dos pacientes em VM foram mobilizados fora do leito. As principais barreiras para a mobilização dos pacientes identificadas pela equipe neste estudo foram fraqueza muscular, instabilidade hemodinâmica e sedação, sendo que, com exceção de uma instabilidade grave, as demais situações não contra-indicam a mobilização. Pelo contrário, entre os pacientes com fraqueza muscular, a manutenção da imobilização só agravará o quadro (140). Já em outro estudo brasileiro, os resultados mostraram diferente vivência, 76% dos pacientes em VM receberam mobilização, sendo que 29% delas foram realizadas fora do leito, incluindo sentar-se fora do leito, manter-se de pé ou andar (135).

A baixa adesão à mobilização precoce em pacientes críticos pode ser explicada por uma série de barreiras, algumas delas infundadas, outras pertinentes. Todas elas, entretanto, constituem oportunidades de intervenções para melhora do atendimento ao paciente. Algumas das importantes barreiras são estruturais e culturais e incluem a falta de profissionais em número adequado e com capacitação para a condução dos programas de mobilização e atividade física, falta de protocolos específicos para essas atividades, falta de conscientização da equipe, dos pacientes e dos familiares para a importância dessa conduta (142).

Outras barreiras importantes estão relacionadas às condições clínicas do paciente e incluem instabilidade hemodinâmica e/ou respiratória, agitação, delirium, dor, sedação profunda e/ou bloqueio neuromuscular, que impedem exercícios ativos, estado nutricional ruim ou obesidade, falta de motivação do paciente, entre outros. Embora em condições extremas essas barreiras realmente contra-indiquem a mobilização do paciente, frequentemente elas são sobrevalorizadas e reduzem desnecessariamente a implementação de estratégia comprovadamente eficaz. Nesse sentido, estudos atestando a segurança da mobilização precoce dessa população vêm sendo conduzidos e o conhecimento dos mesmos torna-se fundamental (142).

2.3 SEGURANÇA

Considerando o quadro clínico dos pacientes críticos, um dos pontos de maior importância para a realização de um programa de mobilização precoce é a segurança do procedimento. A interpretação dos resultados dos estudos sobre a segurança da mobilização e reabilitação precoce não é simples, em função das diferenças entre os programas em relação ao momento em que são iniciados, da intensidade das manipulações e das contra-indicações à participação.

Em estudo precursor para avaliação da segurança da realização de exercícios precocemente em pacientes com insuficiência respiratória em VM, Bailey e colaboradores encontraram que eventos adversos ocorreram em menos de < 1% das atividades realizadas, sendo os mesmos considerados de baixo risco, sem que exigissem terapia adicional, custo adicional ou maior tempo de internação hospitalar (128).

Mesmo quando programas de reabilitação com atividades mais vigorosas são implementados, os eventos adversos não têm se mostrado frequentes, embora nesses casos a lista de contra-indicações seja mais extensa. Bourdin e colaboradores, por exemplo, avaliaram 20 pacientes em VM ou durante o período de internação pós-extubação, em relação à execução de um protocolo de reabilitação que visava, assim que possível, sentar o paciente fora do leito, coloca-lo de pé e auxiliá-lo a caminhar. Critérios rigorosos de contra-indicação ou interrupção das atividades eram observados, incluindo alteração do nível de consciência, sedação, instabilidade hemodinâmica ou respiratória, programação de procedimentos ou extubação. As principais razões para contra-indicação da realização dos exercícios foram presença de sedação (15%), choque (11%), hemodiálise (9%) e realização de procedimentos (3%). Alterações fisiológicas foram comuns durante as atividades sobretudo caminhar, com aumento da frequência cardíaca, da pressão arterial, da frequência respiratória e redução da saturação periférica de oxigênio (SpO₂). Finalmente, os eventos adversos ocorreram em apenas 3% das sessões, com destaque para redução do tônus muscular, embora sem queda (7 episódios), redução da SpO₂ para menos de 88% (4 episódios), hipotensão ortostática e extubação acidental (1 episódio cada um) (143).

Morris e colaboradores, em um estudo prospectivo e randomizado em que os pacientes eram submetidos a atividades progressivas, até a deambulação (N = 165), ou o atendimento fisioterápico usual (N = 165), observaram que apenas 1,4% das sessões não puderam ser iniciadas por níveis pressóricos muito elevados ou muito baixos e 0,9% por alterações na frequência cardíaca. Uma vez iniciadas as sessões, os autores não observaram eventos adversos, como extubação ou perda de cateteres. A maioria das sessões foi interrompida por fadiga do paciente, sem

alterações significativas dos sinais vitais (132). O mesmo perfil de segurança foi encontrado por Schweickert e colaboradores, tanto entre os pacientes que receberam cuidados-padrão, quanto os submetidos a um programa de atividades físicas e ocupacionais progressivas. Entre os pacientes do grupo intervenção, 13% das sessões não foram realizadas em função de instabilidade clínica, realização de procedimentos ou adoção de cuidados paliativos. Entre os eventos adversos, instabilidade clínica ocorreu em 4% das sessões, sendo a maioria das vezes, relacionadas aos eventos de assincronia paciente-ventilador. Os autores não observaram a ocorrência de extubação acidental, todavia houve um episódio de perda de cateter na artéria radial e um de dessaturação abaixo de 88% (133). Esses dois estudos bem conduzidos, em que os dados foram coletados de forma sistematizada e prospectivamente ilustram a segurança da mobilização precoce, iniciada dentro das primeiras 72 horas do suporte ventilatório.

Em um artigo de revisão, Schmidt e colaboradores compilaram os eventos adversos associados à mobilização precoce observados em sete ensaios clínicos, que somaram 8942 sessões. Esses eventos foram infrequentes, sendo o mais comum a dessaturação, que ocorreu em 27 casos, seguida da assincronia (19 casos), queda ou instabilidade (15 casos), hipertensão arterial (13 casos), arritmias (12 casos), perda de gastrostomia (7 casos), hipotensão arterial (6 casos), perda de acesso vascular (3 casos), perda de cânula traqueal (1 caso) e ruptura de tendão de aquiles (1 caso). Apesar de serem complicações relevantes, a baixa frequência com que ocorrem sugerem a segurança da mobilização, quando bem indicada e conduzida (144).

Mesmo em pacientes em fases ainda mais precoces da VM, ou seja, sem completa estabilização do quadro, a atividade física passiva realizada em

cicloergômetro tem se mostrado segura. No estudo de Pires-Neto, 19 pacientes em VM há menos de 72 horas (mediana de 1 dia) realizaram 20 minutos de exercício em cicloergômetro, sob monitoração hemodinâmica, respiratória e metabólica. Não houve necessidade de alteração na sedação, parâmetros ventilatórios ou suporte hemodinâmico (68% estavam recebendo noradrenalina) durante o exercício, o qual não foi suspenso em nenhum dos pacientes. Os autores não observaram nenhuma mudança significativa entre os parâmetros monitorados, incluindo oxigenação, frequência cardíaca, débito cardíaco, transporte e consumo de oxigênio. Apenas dois pacientes apresentaram eventos adversos: um tornou-se assíncrono com a VM, fazendo duplo-disparos, outro acordou e passou a resistir ao exercício passivo realizado pelo aparelho. Dessa forma os autores demonstraram a viabilidade e segurança de se iniciar precocemente atividade com cicloergômetro, com o paciente ainda sob sedação profunda (135).

2.4. ASSINCRONIA

A VM, que tem como principais objetivos permitir trocas gasosas adequadas e reduzir o trabalho ventilatório, deve ser aplicada de forma segura e, idealmente, de forma sincrônica com as demandas do paciente. Essa sincronia entre o paciente e o ventilador inclui o acoplamento entre o esforço inspiratório do paciente e o disparo do aparelho, entre a demanda ventilatória e o fluxo e o volume corrente ofertados, entre o fim da inspiração do paciente e a ciclagem do ventilador. Infelizmente nem sempre esse acoplamento é observado, surgindo a assincronia paciente-ventilador (145,146). A frequência com que as assincronias ocorrem na UTI é variada, com estudos mostrando que elas podem estar presentes entre 10% e 85% dos ciclos monitorados (147–151). Essa heterogeneidade de resultados ocorre em função do

momento da VM em que os pacientes são monitorados (no seu início, após estabilização do paciente ou já no desmame), bem como a duração dessa monitorização, dos métodos de detecção (avaliação clínica, das curvas de monitorização ou emprego de programas para detecção automática), da causa da insuficiência respiratória (por exemplo, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica tendem a apresentar mais assincronias), modos ventilatórios empregados e seus ajustes, nível de sedação (152).

Atualmente, a maioria dos estudos sobre assincronia paciente-ventilador a quantifica por meio do índice de assincronia (IA), que corresponde ao percentual de eventos assincrônicos em relação a todos os ciclos ventilatórios (incluindo os disparos inefetivos). No estudo original que descreveu esse índice, 25% dos pacientes apresentaram IA acima de 10%, um ponto de corte que parece ter relevância clínica (148).

Existem várias formas de se classificar as assincronias, mas a mais utilizada baseia-se no momento do ciclo ventilatório em que ela ocorre: no disparo, na ciclagem ou durante a oferta de fluxo (152).

As assincronias de disparo estão entre as mais frequentes e incluem o disparo ou esforço inefetivo, o auto-disparo e o duplo-disparo. O disparo inefetivo ocorre quando o esforço realizado pelo paciente não reconhecido pela sensibilidade do ventilador, o que pode ocorrer por ajuste inadequado dessa sensibilidade, fraqueza muscular do paciente ou dificuldade de transmissão do estímulo para detecção pelo aparelho (como ocorre na auto-PEEP) (149,153). No auto-disparo ocorre o contrário, ou seja, o ventilador dispara um ciclo sem que tenha havido esforço do paciente, em resposta ao reconhecimento errôneo de uma variação do fluxo ou pressão no circuito (154). Já no duplo-disparo, são ofertados dois ciclos

consecutivos para o mesmo esforço muscular do paciente, geralmente porque o tempo neural inspiratório do paciente é maior que o tempo inspiratório ajustado para o ventilador (154). O duplo-disparo também pode ocorrer em resposta à insuflação mecânica dos pulmões por um ciclo controlado, o que envolve o acionamento do reflexo de Hering-Breuer e ativação de fibras aferentes do nervo vago (155).

As assincronias de ciclagem ocorrem quando o tempo inspiratório do ventilador não está acoplado com o tempo neural do paciente, isto é, a ciclagem do aparelho se dá antes (ciclagem precoce) ou depois do tempo esperado pelo paciente (ciclagem tardia). Na ciclagem precoce o paciente ainda esperava a manutenção da inspiração e ela pode se associar ou evoluir para a ocorrência de duplo disparo. Na ciclagem tardia, muitas vezes o paciente lança mão da musculatura expiratória para interromper a oferta de fluxo (152,154).

As assincronias de fluxo ocorrem quando o fluxo recebido pelo paciente é inferior ou superior à sua demanda ventilatória. Fluxos insuficientes são mais frequentes na modalidade volume-controlada, na qual o fluxo é ajustado pelo operador e não pode ser aumentado por esforços do paciente. Fluxos excessivos ocorrem por ajustes inadequados desse parâmetro, seja por valores elevados ou por padrão de oferta muito rápida (156,157).

As assincronias paciente-ventilador são potencialmente danosas e associam-se a desconforto durante a VM, aumento do trabalho ventilatório, piora das trocas gasosas, maior necessidade de sedativos e bloqueadores neuromusculares, maior duração da VM e maior mortalidade (158,159). Em relação à associação com a fraqueza muscular, tanto as assincronias por suporte ventilatório excessivo, como as decorrentes de suporte insuficiente podem estar envolvidas. No primeiro caso, a inatividade da musculatura ventilatória pode gerar atrofia ou apoptose das fibras

musculares; no segundo, o excesso de trabalho respiratório pode levar à fadiga. É possível ainda que esforços ineficazes durante a expiração lesem fibras musculares em função de contrações excêntricas ou pliométricas (160,161).

Mais recentemente alguns estudos têm correlacionado a ocorrência de assincronias com maior duração da VM e maior mortalidade. Em um dos primeiros desses estudos, a ocorrência de esforços inefetivos associou-se a menores taxas de sucesso de desmame (147). Um segundo estudo mostrou que pacientes com IA maior ou igual a 10% apresentaram maior tempo de VM (25 vs. 7 dias), maior proporção de traqueostomia (33% vs. 4%). A mortalidade no grupo de pacientes com maior IA foi de 47%, contra 32% no grupo com IA menor que 10% ($p = 0,36$) (148). Resultados semelhantes foram encontrados por De Wit e colaboradores ao avaliarem 60 pacientes, durante 20 minutos, e correlacionar o IA com desfechos clínicos. Os pacientes do grupo com IA mais elevado (maior ou igual a 10%) permaneceram mais tempo em VM (6 vs. 2 dias), tiveram menos dias fora da VM (21 vs. 25 dias) e uma internação na UTI mais prolongada (8,3 vs. 4,2 dias), mas sem diferenças significativas na mortalidade (5,3 vs. 9,2%, respectivamente, $p = 0,39$) (149). Esses estudos têm como limitações importantes o curto período de tempo em que os pacientes foram monitorados e fato dos pacientes com mais assincronia poderem apresentar outras características clínicas que pudessem se associar aos piores desfechos, não sendo possível estabelecer uma relação causal entre assincronia e esses desfechos.

Para monitorar os pacientes por maior tempo e assim estabelecer melhor correlação entre as assincronias e a evolução dos pacientes na UTI ($N = 50$), um estudo usou um software específico durante todo o período de VM. Os pacientes com IA maior ou igual a 10% permaneceram mais tempo em VM (16 vs. 6 dias, com

p = 0,061) e apresentaram maior mortalidade na UTI (67% vs. 14%) e hospitalar (67% vs. 23%) (159).

3. JUSTIFICATIVA

Foi demonstrado que a mobilização precoce em pacientes críticos realizada nas primeiras 72 horas é segura considerando as variáveis hemodinâmicas, metabólicas e respiratórias. Sabe-se que a assincronia paciente-ventilador tem potencial lesivo, o qual pode levar a piores desfechos clínicos. No entanto, podem ser evitados promovendo adaptação dos pacientes a VM por meio de ajustes ventilatórios.

Nossa hipótese é que a atividade física passiva por meio de cicloergômetro instituída precocemente em pacientes em VM, sob sedação profunda, promove assincronia paciente-ventilador. Sendo assim, conduzimos um estudo para avaliar a associação entre a mobilização precoce e assincronia ventilatória, em pacientes críticos nas primeiras 72 horas de VM.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a ocorrência de assincronia paciente-ventilador durante 20 minutos de exercício passivo por meio de cicloergômetro DE MMII, em pacientes em VM, sob sedação profunda.

4.2. OBJETIVO SECUNDÁRIO

Avaliar a segurança sobre os parâmetros hemodinâmicos, respiratórios, metabólicos e inflamatórios com a realização do exercício.

5. MÉTODOS

5.1. TIPO E LOCAL DE ESTUDO

Este estudo transversal foi desenvolvido na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, sendo essa uma unidade composta por nove leitos clínicos e cirúrgicos. A coleta de dados foi realizada no período compreendido entre maio de 2016 e março de 2018. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (protocolo 1.717.952) (ANEXO A) e o termo de consentimento livre e esclarecido era sempre assinado por um parente próximo ao paciente (APÊNDICE A).

5.2. PACIENTES

Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico de insuficiência respiratória aguda, com idade >18 anos, em VM por até 72 horas, com estabilidade hemodinâmica (pressão arterial média - PAM > 60 mmHg, taxa máxima de infusão de noradrenalina de 0,1 µg por quilograma por minuto), sem arritmias cardíacas nas últimas 24 horas, com estabilidade respiratória (SpO₂ > 95%, com FIO₂ < 60% e PEEP < 8 cmH₂O), hemoglobina > 7 g/dl e sedação profunda (*Richmond Agitation-Sedation Scale* [RASS] entre -3 e -5) (160).

Os critérios de exclusão foram: distúrbios neurológicos ou osteoarticulares que afetam os membros inferiores que impedem o exercício ou a adaptação ao

cicloergômetro, trombose venosa profunda e discordância da equipe médica quanto à inscrição.

5.3. PROCEDIMENTOS E VARIÁVEIS

O exercício passivo foi realizado em cicloergômetro (Flexmotor - Cajumoro, São Paulo, Brasil). Os pacientes foram posicionados em posição semi-reclinada (30° a 60°), tiveram os membros inferiores adaptados ao aparelho. Eles foram monitorados por 5 minutos e, em seguida, iniciaram 20 minutos de exercício passivo, com uma frequência de 30 rpm, sem carga. Após a atividade, eles foram mantidos na mesma posição e monitorados por mais 10 minutos.

O protocolo foi realizado apenas uma vez em cada paciente e foi supervisionado por um médico e um fisioterapeuta. Os pacientes foram ventilados pelo ventilador Servo-S (Maquet, Solna, Suécia), no modo controlado por pressão, com a pressão ajustada para obter um volume corrente (VC) de 6-8 ml/kg do peso corporal previsto. Os outros parâmetros foram definidos para manter a SpO₂ entre 95% e 98% e o paciente confortável. O protocolo foi descontinuado na presença de um dos seguintes critérios: pressão arterial média (PAM) > 120 mmHg ou < 60 mmHg, pressão arterial sistólica (PAS) > 200 mmHg ou < 90 mmHg, frequência cardíaca (FC) > 120 batimentos/min ou < 50 batimentos/min, arritmias ventriculares (exceto extra-sístoles isoladas), saturação periférica de oxigênio (SpO₂) < 88% por mais de 1 minuto.

Foram coletados os dados demográficos e clínicos dos pacientes, como idade, sexo, gravidade da doença medidos pelo *Simplified Acute Physiology Score III* (SAPS-III), *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), índice de massa corporal, o principal motivo para admissão na UTI, uso de vasopressores e

bloqueadores neuromusculares e comorbidades. As variáveis FC, PAM, PAS e SpO₂ foram monitoradas pelo monitor DX 2020 (Dixtal Biomédica, Amazônia, Brasil), por 5 minutos antes do exercício (linha de base), 20 minutos durante o exercício (exercício) e 10 minutos após (recuperação). Um eletrocardiograma de doze derivações foi registrado durante o período de exercício para monitorar o ritmo cardíaco e a ocorrência de eventos isquêmicos (DMS 300-7, Compact Flash Card Holter Recorder, DMS, Nevada, EUA). Amostras de sangue arterial para análise de gases foram obtidas nos períodos inicial e de recuperação.

As curvas adquiridas pelo ventilador (pressão das vias aéreas x tempo, fluxo x tempo e volume x tempo) durante o período do protocolo foram processadas pelo MatLab 2006 (Mathworks, MA, EUA) e analisadas por um investigador cegado. As assincronias de disparo, ciclagem e fluxo foram detectadas por inspeção visual das curvas. O disparo ineficaz foi definido por um esforço inspiratório (queda abrupta da pressão das vias aéreas simultânea a uma diminuição do fluxo) não seguido por um ciclo do ventilador. O duplo-disparo foi definido como dois ciclos separados por um tempo expiratório curto (menos de 50% do tempo inspiratório médio). O auto-disparo foi definido como um ciclo administrado pelo ventilador sem um esforço prévio realizado pelo paciente (sem uma diminuição prévia da pressão das vias aéreas), não esperado pelo ajuste da frequência respiratória (FR).

As assincronias de fluxo foram monitoradas por um fluxo inicial maior que a demanda do paciente, identificado por *overshoot* no início da curva de pressão e um fluxo insuficiente, detectado por uma concavidade na curva de pressão acompanhada por uma redução lenta do fluxo inspiratório.

Em relação ao término do ciclo inspiratório, monitoramos os ciclos prematuros e retardados. A ciclagem prematura foi definido por uma queda abrupta

da pressão das vias aéreas em relação à linha de base, com uma reversão simultânea na curva do fluxo expiratório (um retorno rápido do fluxo expiratório a zero). A ciclagem tardia foi identificada por um pico na curva de pressão próximo ao final da inspiração, acompanhado por uma queda abrupta do fluxo inspiratório.

Foi calculado o IA como o número de eventos de assincronia dividido pelo FR total computados como a soma dos ciclos do ventilador (disperados ou não) e dos esforços ineficazes, expressos como porcentagem. Esse índice também foi calculado para cada tipo específico de assincronia (146).

5.4. DESFECHOS

Foi analisado como desfecho primário a presença de IA maior ou igual a 10% (146). Como desfechos secundários, foram analisados variações da FC, PAS, PAD, PAM, SpO₂, FR, VC, pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃ e lactato.

5.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A normalidade dos dados foi analisada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados com padrão de distribuição normal foram expressos como média \pm desvio padrão e comparados pelo teste One-way ANOVA seguido pelo teste de Tukey. Os dados sem padrão de distribuição normal foram expressos como mediana (intervalo interquartil) e comparados pelo teste de Friedman seguido do teste de Wilcoxon. Ajustes para medidas repetidas foram realizados de acordo com a correção de Bonferroni. O teste t ou teste de Wilcoxon foram utilizados para comparar a diferença entre a análise de gases nos períodos basal e de recuperação. O

programa utilizado para realização da análise estatística foi o Stata, versão 15.1 (StataCorp). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão estão apresentados sob a forma do artigo intitulado “Impact of early passive exercise with cycle ergometer on subject-ventilator interaction – A case series” (APÊNDICE B), que foi submetido à revista Respiratory Care.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pacientes em VM frequentemente apresentam como complicação a FMA-UTI, que tem impacto negativo na mortalidade, permanência em VM, prolongamento e falha no desmame ventilatório e aumento do tempo de permanência em UTI e hospitalar (10,161).

A mobilização precoce é um recurso que pode ser utilizado para manutenção ou restauração da força e da função musculoesquelética mesmo em pacientes criticamente enfermos (12). Todavia, é necessário que estas atividades sejam realizadas com segurança e para este fim, estudos que comprovem a segurança da atividade física realizada de forma passiva, em pacientes sedados e nos primeiros dias de VM.

Sendo assim, o presente estudo avaliou o impacto da mobilização passiva com cicloergômetro, durante 20 minutos, na interação paciente-ventilador, ou seja, na ocorrência de assincronias nas primeiras 72 horas de internação. Adicionalmente avaliamos a segurança sobre os parâmetros hemodinâmicos, respiratórios, metabólicos e inflamatórios com a realização do exercício.

Observamos que a interação paciente-ventilador piorou entre os pacientes profundamente sedados nos primeiros dias de VM enquanto eram submetidos a exercícios passivos com um cicloergômetro. O índice de assincronia aumentou durante o exercício, comparado com o valor basal, retornando aos níveis iniciais durante o período de recuperação, sendo que os tipos mais frequentes de assincronias foram disparo ineficaz e fluxo insuficiente.

Não houve alterações significativas nas variáveis hemodinâmicas. Entretanto foi observado um aumento na frequência respiratória durante o exercício em

comparação com o repouso e a recuperação, resultando em uma hipocapnia leve e um ligeiro aumento no pH. O protocolo do presente estudo foi considerado seguro e não foi associado à alteração da hemodinâmica ou da oxigenação, embora tenha sido acompanhado de hiperventilação.

8. CONCLUSÃO

Concluimos que as assincronias entre paciente-ventilador foram frequentes durante o exercício passivo em indivíduos sedados, particularmente disparo ineficaz e fluxo insuficiente. Ajustes nos parâmetros ventilatórios podem ser necessários para prevenir essas assincronias, embora seu impacto nos resultados ainda não tenha sido relatado. Apesar das assincronias, o exercício com cicloergômetro foi viável e seguro nesses indivíduos, sem nenhuma alteração importante nos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Aliá I, Brochard L. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical Ventilation A 28-Day International Study. *Jama*. 2003;287(3):345–355.
2. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(2):170–177.
3. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abraira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):220–230.
4. Kress J, Hall J. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *Crit Care Med*. 2014;370(17):1626–1635.
5. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A, et al. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness: A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(4):410–420.
6. Druschky A, Herkert M, Radespiel-Tröger M, Druschky K, Hund E, Becker CM, et al. Critical illness polyneuropathy: Clinical findings and cell culture assay of neurotoxicity assessed by a prospective study. *Intensive Care Med*. 2001;27(4):686–693.
7. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J, Authier F, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit. *Jama*. 2002;288(22):2859–2867.
8. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med*. 2004;30(6):1117–1121.
9. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia J, Ortiz-Leyba C, Jiménez-Jiménez F, Barrero-Almodóvar A, et al. Critical illness polyneuropathy: Risk factors and clinical consequences. A cohort study in septic patients. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1288–1296.
10. Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R, García-Garmendía JL, Madrazo-Osuna J, Ortiz-Leyba C. Effect of critical illness polyneuropathy on the withdrawal from mechanical ventilation and the length of stay in septic patients. *Crit Care Med*. 2005;33(2):349–354.
11. Topp R, Ditmyer M, King K. The Effect of Bed Rest and Potential of Prehabilitation on Patients in the Intensive Care Unit. 2002;13(2):263–276.
12. Hodgson CL, Berney S, Harrold M, Saxena M, Bellomo R. Clinical review: Early patient mobilization in the ICU. *Crit Care*. 2013;17(1):207.

13. Osler W. The principles and practice of medicine, designed for the use of practitioners and students of medicine. New York: D. Appleton. 1915: 114–118.
14. Olsen C. Lesions of peripheral nerves developing during coma. *JAMA*. 1956;160(1):39–41.
15. Bolton C, Gilbert J, Hahn A, Sibbald W. Polyneuropathy in critically ill patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(11):1223–1231.
16. Bolton C, Laverty D, Brown J, Witt N, Hahn H, Sibbald W. Critically ill polyneuropathy: electrophysiological studies and differentiation from Guillain-Barre´ syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986;49(5):563–573.
17. Zochodne D, Bolton C, Wells G, Gilbert J, Hahn H, Brown JD et al. Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain*. 1987;110(8):819–841.
18. Witt N, Zochodne D, Bolton C, Grand’Maison F, Wells G, Young G, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*. 1991;99(1):176–184.
19. Smith C, Hunter J, Jones R. Vecuronium infusions in patients with renal failure in an ITU. *Anaesthesia*. 1987;42(4):387–393.
20. Segredo V, Caldwell J, Matthay M, Sharma M, Gruenke L, Miller R. Persistent paralysis in critically ill patients after long term administration of vecuronium. *N Engl J Med*. 1992;327(8):524–528.
21. Lagasse R, Katz R, Petersen M, Jacobson M, Poppers P. Prolonged neuromuscular blockade following vecuronium infusion. *J Clin Anesth*. 1990;2(4):269–271.
22. Partridge B, Abrams J, Bazemore C, Rubin R. Prolonged neuromuscular blockade after long term infusion of vecuronium bromide in the intensive care unit. *Critical Care Med*. 1990;18(10):1177-1179.
23. Rossiter A, Souney P, McGowan S, Carvajal P. Pancuronium- induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med*. 1991;19(12):1583–1587.
24. Vanderheyden BA , Reynolds HN , Gerold KB, Emanuele T. Prolonged paralysis after long term vecuronium infusion. *Crit Care Med*. 1992;20(2):304–307.
25. Gooch J, Moore M, Ryser D. Prolonged paralysis after neuromuscular junction blockade: Case reports and electrodiagnostic findings. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74(9):1007–1011.
26. Coakley J, Nagendran K, Yarwood G, Honavar M, Hinds C. Patterns of neurophysiological abnormality in prolonged critical illness. *Intensive Care Med*. 1998;24(8):801–807.
27. Berek K, Margreiter J, Willeit J, Berek A, Schmutzhard E, Mutz NJ.

- Polyneuropathies in critically ill patients: a prospective evaluation. *Intensive Care Med.* 1996;22(9):849–855.
28. Douglass J, Tuxen D, Horne M et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(2):517–519.
 29. Kress JP, Hall JB. ICU-Acquired Weakness and Recovery from Critical Illness. *N Engl J Med.* 2014;370(17):1626–1635.
 30. Bednarik J, Lukas Z, Vondracek P. Critical illness polyneuromyopathy: The electrophysiological components of a complex entity. *Intensive Care Med.* 2003;29(9):1505–1514.
 31. De Jonghe B. et al. Paresis Acquired in the Intensive Care Unit. *Jama.* 2002;288(22):2859–2867.
 32. Hund E, Genzwürker H, Böhrer H, Jakob H, Thiele R, Hacke W. Predominant involvement of motor fibres in patients with critical illness polyneuropathy. *Br J Anaesth.* 1997;78:274–278.
 33. Leijten F, de Weerd A. Critical illness polyneuropathy, facts and controversies. *J Peripher Nerv Syst.* 1996;1(1):28–33.
 34. Woittiez AJ, Veneman T, Rakic S. Critical illness polyneuropathy in patients with systemic inflammatory response syndrome or septic shock. *Intensive Care Med.* 2001;27(3):613.
 35. Zifko U, Zipko H, Bolton C. Clinical and electrophysiological findings in critical illness polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 1998;159(2):186–193.
 36. Batt J, Dos Santos CC, Cameron JI, Herridge MS. Intensive care unit-acquired weakness clinical phenotypes and molecular mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(3):238–246.
 37. Bolton C. Neuromuscular manifestations of critical illness. *Muscle Nerve.* 2005;32(2):140–163.
 38. Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, Grand'Maison F, Wells G, Young GB, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest.* 1991;99(1):176–184.
 39. Jolley SE, Bunnell AE, Hough CL. ICU-Acquired Weakness. *Chest.* 2016;150(5):1129–1140.
 40. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR, Hoke A, Needham DM, Jonghe B De, et al. A framework for diagnosing and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med.* 2009;37(10):299–308.
 41. Supinski GS, Ann Callahan L. Diaphragm weakness in mechanically ventilated critically ill patients. *Crit Care.* 2013;17(3):R120.
 42. Watson AC, Hughes PD, Harris ML, Hart N, Ware RJ, Wendon J, et al.

Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1325–1331.

43. Hermans G, Agten A, Testelmans D, Decramer M, Gayan-Ramirez G. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: A prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(4):R127.
44. Supinski GS, Morris PE, Dhar S, Callahan LA. Diaphragm Dysfunction in Critical Illness. *Chest.* 2018;153(4):1040–1051.
45. Dres M, Goligher EC, Heunks LMA, Brochard LJ. Critical illness-associated diaphragm weakness. *Intensive Care Med.* 2017;43(10):1441–1452.
46. Jung B, Moury PH, Mahul M, de Jong A, Galia F, Prades A, et al. Diaphragmatic dysfunction in patients with ICU-acquired weakness and its impact on extubation failure. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):853–861.
47. Apostolakis E, Papakonstantinou NA, Baikoussis NG, Papadopoulos G. Intensive care unit-related generalized neuromuscular weakness due to critical illness polyneuropathy/myopathy in critically ill patients. *J Anesth.* 2015;29(1):112–121.
48. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters P. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005;64(8):1348–1353.
49. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H, et al. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(5):480–489.
50. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2005;33(4):711–715.
51. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med.* 2000;26(9):1360–1363.
52. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW, et al. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(3):261–268.
53. Leijten FSS. The Role of Polyneuropathy in Motor Convalescence After Prolonged Mechanical Ventilation. *JAMA.* 1995;274(15):1221-1225.
54. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P, Cerf C, Outin H, De Jongue B. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3047–3053.
55. Wieske L, Dettling-Ihnenfeldt DS, Verhamme C, Nollet F, van Schaik IN, Schultz

- MJ, Horn J, van der Schaaf M. Impact of ICU-acquired weakness on post-ICU physical functioning: A follow-up study. *Crit Care*. 2015;19(4):196.
56. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(8): 2238-2243.
57. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, Cooper AB, Guest CB, Mazer CD, Mehta S, Stewart TE, Barr A, Cook D, Slutsky AS. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683–693.
58. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, Morgan K, Jenkinson C, Cuthbertson BH, Brett SJ. An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care*. 2013;17(3):R100.
59. van der Schaaf M, Dettling DS, Beelen A, Lucas C, Dongelmans DA, Nollet F. Poor functional status immediately after discharge from an intensive care unit. *Disabil Rehabil*. 2008;30(23):1812–1818.
60. Cuthbertson BH, Scott J, Strachan M, Kilonzo M, Vale L. Quality of life before and after intensive care. *Anaesthesia*. 2005;60(4):332–339.
61. Misak CJ. Occasional Essay Obstacles and Interventions for Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(7):845–846.
62. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: Report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502–509.
63. Needham DM, Dinglas VD, Bienvenu OJ, Colantuoni E, Wozniak AW, Rice TW, et al. One year outcomes in patients with acute lung injury randomised to initial trophic or full enteral feeding: Prospective follow-up of EDEN randomised trial. *BMJ*. 2013;19(3):346: f1532.
64. Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, Bemis-Dougherty A, Hopkins RO, Iwashyna TJ, et al. Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care: Engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. *Crit Care Med*. 2014;42(12):2518–2526.
65. Desai S V., Law TJ, Needham DM. Long-term complications of critical care. *Crit Care Med*. 2011;39(2):371–379.
66. Wintermann GB, Brunkhorst FM, Petrowski K, Strauss B, Oehmichen F, Pohl M, et al. Stress Disorders Following Prolonged Critical Illness in Survivors of Severe Sepsis. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1213–1222.
67. Brummel NE, Balas MC, Morandi A, Ferrante LE, Gill TM, Ely EW. Understanding and Reducing Disability in Older Adults Following Critical Illness. *Crit Care Med*. 2015;43(6):1265–1275.
68. Herridge MS, Tansey catherine M, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N,

- Cooper A. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293–1304.
69. Harvey MA, Davidson JE. Postintensive Care Syndrome: Right Care, Right Now, and Later. *Crit Care Med*. 2016;44(2):381–385.
70. Broomhead LR, Brett SJ. Clinical review: Intensive care follow-up - What has it told us? *Crit Care*. 2002;6(5):411–417.
71. Jones C, Griffiths RD, Slater T, Benjamin KS, Wilson S. Significant cognitive dysfunction in non-delirious patients identified during and persisting following critical illness. *Intensive Care Med*. 2006;32(6):923–926.
72. Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Pun BT, Henderson MS, et al. Risk factors for post-traumatic stress disorder symptoms following critical illness requiring mechanical ventilation: A prospective cohort study. *Crit Care*. 2007;11(1):R28.
73. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Matté A, Barr A, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(5):538–544.
74. Saxena MK, Hodgson CL. Intensive care unit acquired weakness. *Anaesth Intensive Care Med*. 2012;13(4):145–147.
75. Latronico N, Fenzi F, Recupero D et al. Critical illness myopathy and neuropathy. *Lancet*. 1996;347(8):1579–1582.
76. Yang T, Li Z, Jiang L, Xi X. Corticosteroid use and intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2018;22(1):187.
77. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Berghe G. Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. *Crit Care*. 2008;12(6):238.
78. Khan J, Harrison TB, Rich MM, Moss M. Early development of critical illness myopathy and neuropathy in patients with severe sepsis. *Neurology*. 2006;67(8):1421–1425.
79. Cankayali I, Dogan YH, Solak I, Demirag K, Eris O, Demirgoren S, et al. Neuromuscular deterioration in the early stage of sepsis in rats. *Crit Care*. 2007;11(1):R1.
80. Latronico N, Bertolini G, Guarneri B, Botteri M, Peli E, Andreoletti S, et al. Simplified electrophysiological evaluation of peripheral nerves in critically ill patients: The Italian multi-centre CRIMYNE study. *Crit Care*. 2007;11(1):R11.
81. Latronico N, Nattino G, Guarneri B, Fagoni N, Amantini A, Bertolini G. Validation of the peroneal nerve test to diagnose critical illness polyneuropathy and myopathy in the intensive care unit: the multicentre Italian CRIMYNE-2 diagnostic accuracy study. *F1000 Research*. 2014;3:127.
82. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ, et al. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill Patients. *Crit*

Care Med. 2012;40(1):79–89.

83. Khoiny AS, Behrouz, R Critical illness polyneuropathy and critical illness myopathy. *Practical Neurology*. 2011;maio/junho: 52-56.
84. Stibler H, Edström L, Ahlbeck K, Remahl S, Ansved T. Electrophoretic determination of the myosin/actin ratio in the diagnosis of critical illness myopathy. *Intensive Care Med*. 2003;29(9):1515–1527.
85. Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: A major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(10):931–941.
86. Bunnell A, Ney J, Gellhorn A, Hough C. Quantitative neuromuscular ultrasound in intensive care unit-acquired weakness: A systematic review. *Muscle Nerve*. 2015;52(5):701–708.
87. Gallardo E, Noto YI, Simon NG. Ultrasound in the diagnosis of peripheral neuropathy: Structure meets function in the neuromuscular clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1066–1074.
88. Pillen S, Arts IMP, Zwarts MJ. Muscle ultrasound in neuromuscular disorders. *Muscle Nerve*. 2008;37(6):679–693.
89. Puthuchery Z, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA*. 2013;310(15):1591–1600.
90. Campbell I, Watt T, Withers D, England R, Sukumar S, Keegan M, et al. Muscle thickness, measured with ultrasound, may be an indicator of lean tissue wasting in multiple organ failure in the presence of edema. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(3):533–539.
91. Gruther W, Benesch T, Zorn C, Paternostro-Sluga T, Quittan M, Fialka-Moser V, et al. Muscle wasting in intensive care patients: Ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. *J Rehabil Med*. 2008;40(3):185–189.
92. Reid C, Campbell I, Little R. Muscle wasting and energy balance in critical illness. *Clin Nutr*. 2004;23(2):273–280.
93. Cartwright M, Kwayisi G, Griffin L, Sarwal A, Walker F, Harris J, et al. Quantitative neuromuscular ultrasound in the intensive care unit. *Muscle Nerve*. 2013;47(2):255–259.
94. Parry S, El-Ansary D, Cartwright M, Sarwal A, Berney S, Koopman R, et al. Ultrasonography in the intensive care setting can be used to detect changes in the quality and quantity of muscle and is related to muscle strength and function. *J Crit Care*. 2015;30(5):1151.e9–14.
95. Moukas M, Vassiliou M, Amygdalou A, Mandragos C, Takis F, Behrakis P. Muscular mass assessed by ultrasonography after administration of low-dose corticosteroids and muscle relaxants in critically ill hemiplegic patients. *Clin Nutr*. 2002;21(4):297–302.

96. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, Karatzanos E, Politis P, Koroneos A, et al. Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: A randomized study. *Crit Care*. 2009;13(5):R161.
97. Grimm A, Teschner U, Porzelius C, Ludewig K, Zielske J, Witte O, et al. Muscle ultrasound for early assessment of critical illness neuromyopathy in severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17(5):R227.
98. Kelmenson DA, Quan Di, Moss M. What is the diagnostic accuracy of single nerve conduction studies and muscle ultrasound to identify critical illness polyneuromyopathy: A prospective cohort study. *Crit Care*. 2018;22:342.
99. Kleyweg RP, Van Der Meche FG, Schmitz PI. Interobserver Agreement in the Assessment of Muscle Strength Guillain- Barre Syndrome. *Muscle Nerv*. 1991;14(11):1103–1109.
100. Pandit L, Agrawal A. Neuromuscular disorders in critical illness. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;108(7):621–627.
101. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F. Intensive insulin therapy in critically patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–1367.
102. Patel B, Pohlman A, Hall J, Kress J. Impact of early mobilization on glycemic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2014;146(3):583–589.
103. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(6):745–751.
104. Reid MB, Moylan JS. Beyond atrophy: Redox mechanisms of muscle dysfunction in chronic inflammatory disease. *J Physiol*. 2011;589(9):2171–2179.
105. Levine S, Nguyen T, Taylor N, Friscia M, Budak M, Rothenberg P, et al. Rapid Disuse Atrophy of Diaphragm Fibers in Mechanically Ventilated Humans,. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1327–1335.
106. Nanas S, Kritikos K, Angelopoulos E, Siafaka A, Tsikriki S, Poriazi M, et al. Predisposing factors for critical illness polyneuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(3):175–181.
107. MacFarlane I, Rosenthal F. Sever myopaqthy after status asthmaticus. *Lancet*. 1977; Sep 17;2(8038):615.
108. Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(5):1686-1690.
109. Steinberg K, Hudson L, Goodman R, Hough C, Lancken P, Hyzy R, et al. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1671–1684.
110. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early

neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2019;380(21):1997–2008.

111. Honkonen SE, Kannus P, Natri A, Latvala K, Järvinen MJ. Isokinetic performance of the thigh muscles after tibial plateau fractures. *Int Orthop.* 1997;21(5):323–326.
112. Mueller E. Influence of training and of inactivity on muscle strength. *Arch Phys Med Rehabil.* 1970;51(8):449–462.
113. Bloomfield S. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. *J Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(2):197-206.
114. Fowles JR, Sale DG, Mac Dougall JD. Reduced strength after passive stretch of the human plantarflexors. *Appl Physiol.* 1985;9(3):1179-1188.
115. Appell H. The muscle in the rehabilitation process. *Orthopad.* 1997;26(11):930–934.
116. Jarvinen M, Lehto M. The effects of early mobilization and immobilization on the healing process following muscle injuries. *Sport Med.* 1993; Feb;15(2):78-89.
117. Kasper C, Maxwell L, White T. Alterations in Skeletal Muscle Related to Short-Term Impaired Physical Mobility. *Res Nurs Heal.* 1996;19(2):133–142.
118. Kauhanen, Leivo I, Pettila M, Michelsson J. Recovery of skeletal muscle after immobilization of rabbit hindlimb: a light microscopic study. *APMIS.* 1996;104(11):797–804.
119. Baker J, Matsumoto D. Adaptation of skeletal muscle to immobilization in a shortened position. *Muscle Nerve.* 1988;11(3):231–244.
120. Appell H. Muscular atrophy following immobilization: a review. *Sports Med.* 1990;10(142–58).
121. Appell H, Gloser S, Duarte J, Zellner A, Soares J. Skeletal muscle damage during tourniquet-induced ischaemia: the initial step towards atrophy after orthopaedic surgery? *Eur J Appl Physiol.* 1993;67(4):342–347.
122. Tesch P, Berg H, Haggmark T, Ohlsen H, Dudley G. Muscle strength and endurance following lower limb suspension in man. *Physiologist.* 1991;34(1):S104–6.
123. Jarvinen J, Einola S, Virtanen E. . Effect of the position of immobilization upon the tensile properties of the rat gastrocnemius muscle. *Arch Phys Med Rehabil.* 1992;73(3):253–257.
124. Herbert R, Balnave R. The effect of position of immobilization on resting length, resting stiffness, and weight of the soleus muscle of the rabbit. *Orthop Res.* 1993;11(3):358–366.
125. Leivo L, Kauhanen S, Michelsson J. Abnormal mitochondria and sarcoplasmic

changes in rabbit skeletal muscle induced by immobilization. *APMIS*. 1998;106(12):1113–1123.

126. Geboers J, van Tuijl J, Seelen H, Drost M. Effect of immobilization on ankle dorsiflexion strength. *Scand J Rehabil Med*. 2000;32(2):66–71.
127. Piko B. Health-related predictors of self-perceived health in a student population: the importance of physical activity. *J Community Heal*. 2000;25(2):125–137.
128. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, Blair R, Jewkes J, Bezdjian L, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. *Crit Care Med* 2007;35(1):139–145.
129. Needham DM, Korupolu R. Rehabilitation Quality Improvement in an Intensive Care Unit Setting: Implementation of a Quality Improvement Model. *Top Stroke Rehabil*. 2010;17(4):271–281.
130. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, Haines K, Warrillow S, Hawthorne G, et al. Exercise rehabilitation for patients with critical illness: A randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care*. 2013;17(4):R156.
131. Needham D, Truong A, Fan E. Technology to enhance physical rehabilitation of critically ill patients. *Crit Care Med*. 2009;37(s10):S436-41.
132. Morris PE, Goad A, Thompson C, Taylor K, Harry B, Passmore L, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(8):2238–2243.
133. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet [Internet]*. 2009;373(9678):1874–1882.
134. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, Ferdinande P, Langer D, Troosters T, et al. Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery*. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2499-2505.
135. Camargo Pires-Neto R, Fogaça Kawaguchi YM, Sayuri Hirota A, Fu C, Tanaka C, Caruso P, et al. Very Early Passive Cycling Exercise in Mechanically Ventilated Critically Ill Patients: Physiological and Safety Aspects - A Case Series. *PLoS One*. 2013;8(9): e74182.
136. Morris PE, Griffin L, Berry M, Thompson C, Hite RD, Winkelman C, et al. Receiving Early Mobility During an Intensive Care Unit Admission Is a Predictor of Improved Outcomes in Acute Respiratory Failure. *Am J Med Sci*. 2011;341(5):373–377.
137. Hodgson C, Bellomo R, Berney S, Bailey M, Buhr H, Denehy L, et al. Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: A binational, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care*. 2015;19:81.

138. Nydahl P, Parker Ruhl A, Bartoszek G, Dubb R, Filipovic S, Flohr H-J, et al. Early mobilization of mechanically ventilated patients: A 1-day point-prevalence study in Germany. *Crit Care Med*. 2014;42(5):1178–1186.
139. Berney SC, Harrold M, Webb SA, Seppelt I, Patman S, Thomas PJ, et al. Intensive care unit mobility practices in Australia and New Zealand: a point prevalence study. *Crit Care Resusc*. 2013;15(4):260–265.
140. Bakhru RN, McWilliams DJ, Wiebe DJ, Spuhler VJ, Schweickert WD. Intensive Care Unit Structure Variation and Implications for Early Mobilization Practices. An International Survey. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(9):1527–1537.
141. Fontela PC, Lisboa TC, Forgiarini-Júnior LA, Friedman G. Early mobilization practices of mechanically ventilated patients: a 1-day point-prevalence study in southern Brazil. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(23):e241.
142. Dubb R, Nydahl P, Hermes C, Schwabbauer N, Toonstra A, Parker AM, et al. Barriers and strategies for early mobilization of patients in intensive care units. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(5):724–730.
143. Bourdin G, Barbier J, Passant S, Vincent B, Badet M. The Feasibility of Early Physical Activity in Intensive Care Unit Patients : A Prospective Observational One-Center Study. *Respir Care*. 2010;55(4):400–407.
144. Schmidt UH, Knecht L, Macintyre NR. Should early mobilization be routine in mechanically ventilated patients? *Respir Care*. 2016;61(6):867–875.
145. Branson RD. Patient-ventilator interaction: The last 40 years. *Respir Care*. 2011;56(1):15–24.
146. Dres M, Rittayamai N, Brochard L. Monitoring patient-ventilator asynchrony. *Curr Opin Crit Care*. 2016;22(3):246–253.
147. Chao DC, Scheinhorn DJ, Stearn-Hassenpflug M. Patient-ventilator trigger asynchrony in prolonged mechanical ventilation. *Chest*. 1997;112(6):1592–1599.
148. Thille A, Rodriguez P, Cabello B, Lellouche F, Brochard L. Patient-ventilator asynchrony during assisted mechanical ventilation. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1515–1522.
149. de Wit M, Pedram S, Best AM, Epstein SK. Relationship to Sedation Level. *J Crit Care*. 2009;24(1):74–80.
150. Colombo D, Cammarota G, Alemani M, Carenzo L, Barra FL, Vaschetto R, et al. Efficacy of ventilator waveforms observation in detecting patient-ventilator asynchrony. *Crit Care Med*. 2011;39(11):2452–2457.
151. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M, Georgopoulos D. Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med*. 2013;39(6):1040–1047.
152. Holanda M, Vasconcelos R, Ferreira J, Pinheiro B. Patient-ventilator

- asynchronies. *J. bras. pneumol.* 2018; 44(4): 321-333.
153. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med.* 1995;21(11):871–879.
154. Gilstrap D, Davies J. Patient-Ventilator Interactions. *Clin Chest Med.* 2016;37(4):669–681.
155. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, Matamis D, Perez-Martinez N, Giraud R, et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: A frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest.* 2013;143(4):927–938.
156. Marini J, Rodriguez R, Lamb V. The inspiratory workload of patient-initiated mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134(5):902–909.
157. MacIntyre N, McConnell R, Cheng K, Sane A. Patient-ventilator flow dyssynchrony: flow-limited versus pressure-limited breaths. *Crit Care Med.* 1997;25(10):1671–1677.
158. Yonis H, Gobert F, Tapponnier R, Guérin C. Reverse triggering in a patient with ARDS. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1711–1712.
159. Blanch L, Villagra A, Sales B, Montanya J, Lucangelo U, Luján M, et al. Asynchronies during mechanical ventilation are associated with mortality. *Intensive Care Med.* 2015;41(4):633–641.
160. Branson R, Blakeman T, Robinson B. Asynchrony and dyspnea. *Respir Care.* 2013;58(6):973–989.
161. Sieck G, Ferreira L, Reid M, Mantilla C. Mechanical Properties of Respiratory Muscles. *Compr Physiol.* 2013;3(4):1553–1567.
162. Sessler C, Gosnell M, Grap M, Brophy G, O'Neal P, Keane K, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: Validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1338–1344.
163. Garnacho-Montero J, Madrazo-Osuna J, García-Garmendia J, Ortiz-Leyba C. Neuromuscular Disorders of the critically ill patient. *Clin Pulm Med.* 2001;8(6):354–359.

APÊNDICE A

	<p>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF</p>	
---	--	---

UNIDADE DE CUIDADOS INTENSIVOS – HU-CAS-UFJF

Pesquisador Responsável: Bruno do Valle Pinheiro

Endereço: Rua Benjamin Constant, 1044/1001

CEP: 36015-400 Juiz de Fora – MG.

Fone: (32) 99977-6584 E-mail: bvallepinheiro@gmail.com

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O seu parente de primeiro grau que se encontra internado na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa **“AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DE UM PROTOCOLO DE MOBILIZAÇÃO PASSIVA PRECOCE EM PACIENTES EM VENTILAÇÃO MECÂNICA”**. Neste estudo pretendemos avaliar a utilização de um cicloergômetro (aparelho que realiza movimentação nas pernas dos pacientes) e sua segurança para a realização precoce (dentro das primeiras 72 horas da internação), de exercício passivo, ou seja, o equipamento realiza o movimento para o paciente, que não faz nenhum esforço ativo.

O motivo que nos leva a realizar este estudo são os conhecidos benefícios da prática de movimentar os pacientes durante a internação em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). Esses benefícios na funcionalidade (capacidade de se sentar, ficar de pé, andar) são obtidos durante a internação, com isso também se propagam após a sua alta para o domicílio. Já foi demonstrada a segurança na utilização deste aparelho (cicloergômetro) nos pacientes internados em UTI nas primeiras 72 horas de ventilação mecânica (“respiração por aparelhos”), sem nenhum resultado prejudicial para o quadro clínico dos participantes. Iremos aprofundar o estudo da segurança deste procedimento avaliando a função e o ritmo do coração e a

adaptação e o conforto do paciente ao ventilador mecânico durante a movimentação.

Neste estudo, os pacientes incluídos serão acompanhados durante 02 horas e 35 minutos, uma hora antes da realização do exercício, durante a realização deste (20 minutos) e uma hora e dez minutos após a intervenção. Os seguintes dados serão registrados: idade, sexo, dados sobre a doença que levou o paciente a necessitar de UTI e de ventilação mecânica (diagnóstico da doença e qual a sua gravidade), tipo de ventilação mecânica empregada (tipo de respiração artificial) e como os aparelhos são ajustados, outros tratamentos recebidos (sedativos, antibióticos, medicamentos para controlar pressão arterial e a glicose, dieta), função e ritmo do coração.

Alguns dados do estudo serão retirados dos prontuários dos pacientes, por isso solicitamos autorização para olharmos o prontuário de seu parente de primeiro grau. Os dados retirados do prontuário serão: idade, sexo, diagnósticos, gravidade da doença, resultados dos exames de sangue mais recentes já realizados de rotina na UTI (hemograma, dosagem de açúcar, dosagem de oxigênio e gás carbônico) e os tratamentos recebidos (sedativos, antibióticos, medicamentos para controlar pressão arterial e a glicose, diálise, dieta).

Outros dados serão observados diretamente dos aparelhos que monitorizam os pacientes na UTI (monitor do ritmo do coração, da pressão arterial, do nível de oxigênio do sangue e da temperatura). O paciente será submetido a monitorização contínua do coração por até uma hora após o término do protocolo através do Holter (monitor portátil que registra a atividade elétrica do coração). Será realizado ecocardiograma transtorácico (o exame é uma técnica não invasiva baseada na realização de ultrassonografia para obter imagens do coração) antes e após o final da movimentação passiva. Não haverá nenhuma mudança no tratamento e nos cuidados que o paciente já recebe na UTI.

O manuseio dos prontuários será feito dentro da UTI, para reduzir os riscos de extravio dos mesmos. Nenhum dado que permita a identificação do paciente será colhido, garantindo a sua privacidade. Durante a atividade física, existe o risco do paciente aumentar a frequência cardíaca, alterar a pressão arterial e ficar menos

confortável em relação a sua respiração. Dois pesquisadores, um médico e um fisioterapeuta, estarão ao lado do paciente durante todo o processo e, caso estes eventos ocorram, a atividade será interrompida e as alterações serão registradas.

Como benefícios, o estudo trará melhoria do conhecimento sobre como os pacientes com insuficiência respiratória aguda (“dificuldade grave para respirar”) vêm sendo conduzidos nas UTIs, sobretudo em relação à realização de movimentação desses pacientes o mais cedo possível, contribuindo na progressão para realização de futuros estudos que possam demonstrar seus benefícios.

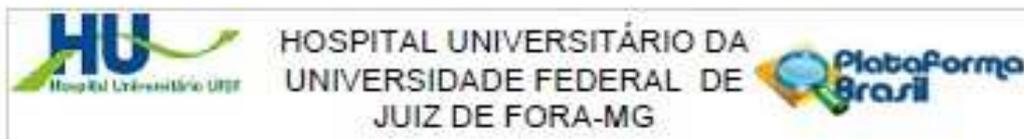
Para participar deste estudo o seu parente de primeiro grau, não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para aceitar ou recusar a participação de seu parente de primeiro grau. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação de seu parente de primeiro grau a qualquer momento. A participação de seu parente de primeiro grau é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que seu parente de primeiro grau é atendido (a) pelo pesquisador, que tratará a identidade do participante com padrões profissionais de sigilo, atendendo a legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição e de seu parente de primeiro grau quando finalizada. O nome de seu parente de primeiro grau ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O seu parente de primeiro grau não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, na Unidade de Cuidados Intensivos do HU-CAS da UFJF e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do

ANEXO A

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da segurança de um protocolo de mobilização passiva precoce em pacientes em ventilação mecânica

Pesquisador: Bruno do Valle Pinheiro

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 58135616.1.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.717.952

Apresentação do Projeto:

Pacientes criticamente doentes estão expostos à imobilização prolongada no leito, tendendo a desenvolver disfunções neuromusculares que acometem em média 46% desses pacientes e culminam em complicações no curso clínico da doença¹. A fraqueza e o descondiçãoamento levam os pacientes internados a apresentar maior tempo de permanência em UTI e a necessidade de mais dias em ventilação mecânica². Estes fatores

consequentemente induzem a mais dias de permanência hospitalar, sendo associados a piores resultados funcionais³. A mobilização precoce visa a manter a capacidade funcional dos pacientes em cuidados intensivos. Inicialmente foi demonstrado que pacientes em

ventilação mecânica por tempo prolongado, quando expostos a um protocolo de reabilitação, apresentam melhores resultados funcionais, sendo que, em sua maioria, foram capazes de deambular antes da alta²⁷. Através destes resultados iniciou-se um estudo com intervenções mais precoces que a anterior, sendo possível observar que pacientes em insuficiência respiratória aguda também poderiam ser submetidos às mesmas condutas. Quando responsivos, tais pacientes internados em UTI participantes de um protocolo de exercícios, foram capazes de se sentar à beira do leito, em média, após seis dias de admissão e em onze dias

deambular, demonstrando que a atividade nesta fase é viável e segura²⁸.

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco CEP: 38.058-330
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5338 Fax: (32)4009-5338 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Formulário 1.717.002

mantido por 20 minutos. Após o término da intervenção, o paciente permanecerá em repouso no leito, em observação, por 10 minutos. A mobilização passiva será interrompida na ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: PAM >110 mmHg ou <60, PAS >200 ou <90 mmHg, FC >120bpm ou presença de arritmias ventriculares que não sejam extra-sístoles isoladas, FR >30lpm ou padrão respiratório desconfortável na ventilação mecânica, SpO2 < 88% que persiste por mais de 1 minuto. Este protocolo será realizado apenas uma vez em cada paciente. Durante a atividade física o paciente será mantido em ventilação pressão controlada, com parâmetros ajustados em função das necessidades para manter trocas gasosas adequadas, conforto e prevenção de lesão induzida pela ventilação mecânica. Será mantida a sedação, a critério do médico assistente, com objetivo de manter o RASS entre -3 e -5. As avaliações cardiovasculares e respiratórias serão feitas no período de repouso inicial, durante o exercício e no período de recuperação pós exercício.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a segurança de um protocolo de mobilização passiva em pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva, durante as primeiras 72 horas de intubação orotraqueal.

Objetivo Secundário:

Avaliação dos seguintes parâmetros: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão arterial, ocorrência de arritmias cardíacas, saturação periférica de oxigênio, ocorrência assincronias paciente-ventilador mecânico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Auto-extubação, assincronia ventilatória e arritmias cardíacas.

Benefícios:

Menor tempo de permanência em UTI e hospitalar, retorno da independência funcional na alta hospitalar, menor duração do delírio e desmame mais precoce da ventilação mecânica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo visa esclarecer que a mobilização passiva através da utilização de um cicloergômetro de membros inferiores é segura nas primeiras 72 horas de intubação orotraqueal em uma Unidade de Terapia Intensiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termodeconsentimento.doc

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco CEP: 38.038-330
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5338 Fax: (32)4009-5338 E-mail: cep.hu@uff.edu.br



Continuação do Protocolo: 1.717.952

Foi realizado um estudo com exercício de ciclismo passivo e ativo em UTI, utilizando cicloergômetro no leito, com duração em média diária de 30 minutos de treinamento. Este foi iniciado em média a partir do décimo quarto dia de internação. Além de ser seguro, teve como resultado a melhores resultados da capacidade funcional, observada através da maior distância percorrida pelos pacientes do grupo controle no teste de caminhada de 6

minutos, aumento de força do músculo quadríceps e melhores resultados da percepção do status funcional³³. Recentemente foi demonstrada a segurança para realização de mobilização passiva, também com a utilização de cicloergômetro de membros inferiores, iniciada nas primeiras 72hs de admissão em UTI em pacientes criticamente doentes, sedados e em ventilação mecânica. Neste trabalho não foram observadas alterações clinicamente significativas nos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e metabólicos com a realização do exercício³⁴. O objetivo do nosso estudo é comprovar a segurança da mobilização também nas primeiras 72 horas de admissão em UTI, isso só é possível através de exercício passivo, uma vez que os pacientes se encontram profundamente sedados e ventilados mecanicamente. Serão objetivamente analisados o ritmo cardíaco, fração de ejeção e assincronia paciente-respirador. Será um estudo clínico prospectivo a ser realizado na UTI do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, entre 01/10/2016 a

01/10/2017. Para participação, o TCLE deverá ser assinado por um parente de primeiro grau (pai, mãe, filho(a), cônjuge). Serão incluídos no estudo pacientes admitidos na UTI com idade > 18 anos, em ventilação mecânica por até 72 horas, com estabilidade hemodinâmica (PAM >110 mmHg ou PAM >60 mmHg, com no máximo 0,1 mcg/kg/min de noradrenalina há mais de 24 h e sem arritmias cardíacas há mais de 24 h) e respiratória (FIO2 <60%, com PEEP <6 cmH2O), com hemoglobina >7 g/dl, com sedação mantida pela escala de RASS entre -3 e -5, sem febre (>38,5 °C) ou hipotermia (<36 °C) no momento da atividade física. Serão excluídos os pacientes com doenças osteoarticulares que limitem a mobilização, insuficiência coronariana aguda, embolia pulmonar, trombose venosa profunda e pacientes em cuidados paliativos. Serão excluídos também os pacientes que, segundo a avaliação do médico plantonista, não tem condições clínicas para mobilização naquele momento.

O protocolo de mobilização passiva será realizado com os pacientes sob sedação (RASS -3 a -5), posicionados no leito em decúbito dorsal, com os membros inferiores acoplados a um cicloergômetro da marca Flexmotor (Cajumoro, São Paulo, Brasil). Após 5 minutos de observação, será iniciado o exercício passivo no cicloergômetro, com a velocidade de 30 rotações/ minuto, supervisionado por um fisioterapeuta e um médico, o qual será

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco CEP: 38.038-330
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5338 Fax: (32)4009-5338 E-mail: osp.hu@ufjf.edu.br



Continuação do Protocolo: 1.717.053

mantido por 20 minutos. Após o término da intervenção, o paciente permanecerá em repouso no leito, em observação, por 10 minutos. A mobilização passiva será interrompida na ocorrência de qualquer um dos seguintes eventos: PAM >110 mmHg ou <60, PAS >200 ou <90 mmHg, FC >120bpm ou presença de arritmias ventriculares que não sejam extra-sístoles isoladas, FR >30irpm ou padrão respiratório desconfortável na ventilação mecânica, SpO2 < 88% que persiste por mais de 1 minuto. Este protocolo será realizado apenas uma vez em cada paciente. Durante a atividade física o paciente será mantido em ventilação pressão controlada, com parâmetros ajustados em função das necessidades para manter trocas gasosas adequadas, conforto e prevenção de lesão induzida pela ventilação mecânica. Será mantida a sonda, a critério do médico assistente, com objetivo de manter o RASS entre -3 e -5. As avaliações cardiovasculares e respiratórias serão feitas no período de repouso inicial, durante o exercício e no período de recuperação pós exercício.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a segurança de um protocolo de mobilização passiva em pacientes internados em uma Unidade de Terapia Intensiva, durante as primeiras 72 horas de intubação orotraqueal.

Objetivo Secundário:

avaliação dos seguintes parâmetros: fração de ejeção do ventrículo esquerdo, pressão arterial, ocorrência de arritmias cardíacas, saturação periférica de oxigênio, ocorrência assincronias paciente-ventilador mecânico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Auto-extubação, assincronia ventilatória e arritmias cardíacas.

Benefícios:

Menor tempo de permanência em UTI e hospitalar, retorno da independência funcional na alta hospitalar, menor duração do delírio e desmame mais precoce da ventilação mecânica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo visa esclarecer que a mobilização passiva através da utilização de um cicloergômetro de membros inferiores é segura nas primeiras 72 horas de intubação orotraqueal em uma Unidade de Terapia Intensiva.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termodeconsentimento.doc

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n

Bairro: Dom Bosco CEP: 38.058-330

UF: MG Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4008-3338 Fax: (32)4008-5338

E-mail: cep.hu@uff.edu.br



Continuação do Parecer: 1.717.002

ProjetoPesquisa.doc
Folhaderegisto.pdf
Infraestrutura.pdf
Comitefinanceiro.pdf
CEP.pdf
Orcam.pdf
CurriculoMaycon.pdf
CurriculoJulia.pdf
CurriculoBruno.pdf
Protocolorecebimentocomite.pdf
comprovantederegistro.pdf

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto Aprovado de acordo com a Resolução 456/12 e/ou Norma Operacional/ cartas circulares da CONEP

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PE INFORMACOES BASICAS DO PROJETO 716435.pdf	27/07/2016 10:18:50		Aceito
Outros	comprovantederegistro.pdf	27/07/2016 10:09:14	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	Protocolorecebimentocomite.pdf	27/07/2016 10:05:28	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	CurriculoBruno.pdf	27/07/2016 10:01:46	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	CurriculoJulia.pdf	20/06/2016 22:20:56	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	CurriculoMaycon.pdf	19/06/2016 22:54:10	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Orçamento	Orcam.pdf	14/06/2016 10:38:34	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Outros	CEP.pdf	10/06/2016 23:08:39	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito
Orçamento	Comitefinanceiro.pdf	10/06/2016 23:08:00	Bruno do Valle Pinheiro	Aceito

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, s/n

Bairro: Dom Bosco CEP: 38.038-330

UF: MG Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5336 Fax: (32)4009-5338 E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA-MG



Continuação do Parecer: 1.717.953

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Infraestrutura.pdf	10/06/2016 23:05:36	Bruno do Vale Pinheiro	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	10/06/2016 23:05:14	Bruno do Vale Pinheiro	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa.doc	10/06/2016 15:47:47	Bruno do Vale Pinheiro	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termodeconsentimento.doc	10/06/2016 15:47:11	Bruno do Vale Pinheiro	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 08 de Setembro de 2016

Assinado por:
Gláucia Aparecida Fofano
(Coordenador)

Endereço: Av. Eugênio do Nascimento, 610

Bairro: Dom Bosco

CEP: 38.008-300

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)4009-5338

Fax: (32)4009-5338

E-mail: cep.hu@uff.edu.br